Der hämorrhagische Schock beim Hund und seine Beeinflußbarkeit durch hyperosmolare Lösungen

Franz Jesch

1971

Aus dem Institut für experimentelle Chirurgie (Prof. Dr. W. Brendel)
an der Chirurgischen Klinik der Universität München (Prof. Dr. Dr. h. c. R. Zenker)

DER HAEMORRHAGISCHE SCHOCK BEIM HUND UND SEINE BEEINFLUSSBARKEIT DURCH HYPEROSMOLARE LOESUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Jesch
aus Krailling

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. K. Meßmer
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Brendel
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 7. 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

MEINER FRAU GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0002

INAHLTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	METHODIK	3
	a) Versuchstiere und Präparation	3
	b) Messungen	4
	c) Berechnungen	5
	d) Versuchsablauf	5
	e) Gruppeneinteilung	6
C.	ERGEBNISSE	7
	I. Verlauf des hämorrhagischen Schocks beim Hund	7
	1. Veränderungen während hypovolämischer Hypotonie	7
	2. Veränderungen nach Reinfusion des Reservoirblutes	17
	3. Verhalten des interstitiellen Druckes im hämorrhagischen Schock	21
	II. Der Einfluß iso- und hypertoner Infusionslösungen auf den Verlauf des hämorrhagischen Schocks	22
	1. Veränderungen nach Infusion von 7,5 ml/kg Körpergewicht isotoner bzw. hypertoner Lösungen in Abhängigkeit vom uptake	22
	2. Überlebensrate und Überlebenszeit bei Infusionsvolumina von 7,5 ml/kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom uptake	29
	3. Veränderungen nach Infusion von 18 ml/kg Körpergewicht isotoner bzw. hypertoner Lösungen in Abhängigkeit vom uptake	30
	4. Überlebensrate und Überlebenszeit bei Infusionsvolumina von 18 ml/kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom uptake	36
	5. Verhalten des "interstitiellen" Druckes nach Infusion iso- bzw. hypertoner Lösungen	37
	III. Pathologisch-morphologische Veränderungen im hämorrhagischen Schock	38

Seite

D. DISKUSSION 40

I. Der hämorrhagische Schock beim Hund 40

1. Gebräuchliche Modelle in der Literatur 40

a) Das Reservoirmodell 40

b) Kliniknahe Modelle 42

2. Ergebnisse bei Anwendung verschiedener Modelle 43

3. Die Konsequenzen aus den Ergebnissen der verschiedenen Modelle 44

4. Vor- und Nachteile des eigenen Schockmodells 45

II. Spezielle Veränderungen beim Hund 47

1. Speziesspezifische Besonderheiten beim Hund und ihr Verhalten im hämorrhagischen Schock 47

a) Die Leberausflußsperre 47

b) Die Kontraktion und Entspeicherung der Milz 49

2. Hämodynamische Konsequenzen aus dem spezifischen Verhalten des Hundes im hämorrhagischen Schock 50

a) Verhalten des Kreislaufs 50

b) Verhalten des Flüssigkeitsvolumens 52

c) Verhalten des Säure-Basen-Haushaltes 55

d) Verhalten der Elektrolyte 57

e) Enzymveränderungen als Parameter der Gewebeschädigung 58

f) Pathologische Veränderungen im Gastrointestinaltrakt 61

III. Beeinflußbarkeit des Schockverlaufs durch Kristalloide 62

1. Isotone NaCl-Lösung 62

2. Hypertone Kristalloide 63

E. ZUSAMMENFASSUNG 68

F. LITERATURVERZEICHNIS 70

A. EINLEITUNG

Über die therapeutische Beeinflußbarkeit des experimentellen hämorrhagischen Schocks liegen in der Literatur die widersprüchlichsten Mitteilungen vor. Bei einer genaueren Analyse dieser Arbeiten ergibt sich meist, daß die differenten Aussagen im wesentlichen für verschiedene Schockmodelle zutreffen, die bei strenger Prüfung nicht vergleichbar sind. Insbesondere wird bei der Mehrzahl der experimentellen Schockmodelle, z. B. bei Anwendung der fixierten Hypotonie, die biologische Inhomogenität der Versuchstiere nicht berücksichtigt. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es daher zunächst, das Modell des hämorrhagischen Schocks mittels Reservoirtechnik und fixierter Hypotonie am Hund zu standardisieren, um trotz Verschiedenartigkeit der Tiere vergleichbare Ausgangsbedingungen zu schaffen. Es zeigte sich, daß die Kompensationsfähigkeit während der Hypotoniephase - charakterisiert durch die Rücknahme von Blut aus dem Reservoirsystem (uptake) - bei Hunden äußerst verschieden, aber für den gesamten Verlauf des Schocks entscheidend ist.

Nur unter Berücksichtigung dieser Kriterien ist es möglich, den Effekt therapeutischer Maßnahmen zu objektivieren. Nachdem von verschiedenen Autoren (7, 9, 22, 74, 80, 94) hyperosmolaren Lösungen eine protektive Wirkung im Schock zugesprochen wird, sollte deren Wirksamkeit im hämorrhagischen Schock des Hundes überprüft werden. Theoretisch erscheint die Anwendung hypertoner Lösungen im Schock deshalb sinnvoll, weil durch sie eine Besserung bzw. eine Normalisierung des Herzminutenvolumens sowie der Mesenterialdurchblutung zu erwarten wäre (62, 79).

Die protektive Wirkung hyperosmolarer Lösungen auf die Mesenterial- bzw. Splanchnicusdurchblutung könnte entscheidend für den Schockverlauf werden, da im hämorrhagischen Schock, vor allem beim Hund, intestinalen Veränderungen auf der Grundlage einer Minderdurchblutung besondere Bedeutung zukommt. Da die Zirkulationsstörung im Splanchnicusgebiet (Blutpooling, Hämokonzentration, Flüssigkeitsabstrom ins Interstitium) durch adäquate Volumentherapie bei länger bestehendem Schock meist

nicht beseitigt werden kann, könnten hyperosmolare Lösungen in dieser Situation auch therapeutische Bedeutung erlangen.

B. METHODIK

Die Versuche wurden in der Zeit von Oktober 1968 bis Januar 1970 im Institut für experimentelle Chirurgie an der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt.

a. Versuchstiere und Präparation:

Zur Verwendung kamen normal hydrierte Bastardhunde (Wasser ad libitum) beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 12,45 kg ± 0,75 kg. Ohne Prämedikation wurden die Tiere durch intravenöse Injektion von 25 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital[+] narkotisiert.
Nach Fixation in Rückenlage wurden die Versuchstiere endotracheal intubiert. Unter sterilen Kautelen wurden die A. und V. femoralis einer Extremität freipräpariert und katheterisiert. Der arterielle Katheter führte über eine Abnahmestelle und ein Y-Stück zu einem Reservoir (modfizierte LAMSON-Flasche (61), deren Innendruck mit Hilfe eines Handballons erhöht werden konnte). Durch Zwischenschaltung des Y-Stückes war einerseits mittels Stathamelementes[++] eine kontinuierliche Druckregistrierung auf dem Physioscript[+++] möglich, andererseits konnte der Entzug des arteriellen Blutes unter ständiger Kontrolle des arteriellen Mitteldruckes erfolgen. Die arteriellen Blutproben wurden über die Abnahmestelle des PVC-Katheters entnommen. Das gesamte Entblutungs- und Reservoirsystem war silikonisiert.
Zur Messung des "interstitiellen" Druckes wurden in Anlehnung an GUYTON (45) einigen Tieren Glaskugeln subkutan bzw. intermuskulär in die Bauchdecke implantiert und mit 0,9 %igem NaCl gefüllt. Die Kugeln hatten einen Durchmesser von 15 mm, eine Wandstärke von 1 mm und kleine Perforationen von 1 mm Durchmesser. Sie verblieben dort vier Wochen post operationem. Zur Messung wurde eine Kanüle durch eine dieser Perforationen in die Kugel eingeführt und fixiert. Der "interstitielle"

\+ Nembutal, Deutsche Abbott, Ingelheim
++ Statham Laboratories Inc. Hato Rey-Puerto Rico
+++ Physioscript, Fa. Schwarzer, München-Pasing

Druck wurde über eine Wassersäule auf ein Stathamelement übertragen und auf dem Direktschreiber fortlaufend registriert. Als Nullpunkt wurde die Höhe des rechten Vorhofes angenommen.

Nach Abschluß der gesamten präparativen Eingriffe wurden die Tiere auf die Seite gelagert. Zur Vermeidung thrombotischer Verlegung der Katheter erhielten sie 3 mg/kg Körpergewicht Heparin[+] in physiologischer Kochsalzlösung intravenös injiziert.

Vor der Blutentnahme zur Bestimmung der Ausgangswerte konnten sich die Kreislaufverhältnisse während einer Dauer von 30 Minuten normalisieren.

b. Messungen:

1. Arterieller Mitteldruck mittels Stathamelement, fortlaufende Registrierung auf dem Direktschreiber,
2. Hämatokrit mit der Mikrozentrifuge[++],
3. arterielles pH mit der Mikromethode von Astrup[+++], arterieller pCO_2 und Standardbikarbonat nach dem Nomogramm von SIGGARD - ANDERSEN et al. (107),
4. arterielles und venöses HbO_2 oxymetrisch[++++],
5. Serumelektrolyte flammenphotometrisch[§],
6. Serumosmolarität kryoskopisch[§§],
7. Serumenzyme photometrisch[§§§] nach dem UV-Test von Boehringer Mannheim,
8. "interstitieller" Druck mittels Stathamelement und fortlaufender Registrierung auf dem Direktschreiber nach einer von GUYTON (45) angegebenen, modifizierten Methode.

\+ Heparin-Novo, Novo Industrie GmbH, Pharmazeutika Mainz
++ Heparinised Tubes von Hawkley and Sons Limited, London und Mikrozentrifuge Beckmann
+++ Astrup Micro Equipment, Radiometer, Copenhagen
++++ Oxymeter Hellige, Amer. Optic. Company
§ Flammenphotometer Eppendorf, Hamburg
§§ Osmometer Dr. Ing. H. Knauer, Berlin
§§§ Photometer Eppendorf, Hamburg

c. Berechnungen:

1. Signifikanz nach t-Test
2. "Schockquotient" $\frac{LDH \cdot K^+}{pH}$ $\left[mU/ml \cdot mval/l \right]$

LDH = arterielle Lactatdehydrogenasekonzentration in mU/ml

K^+ = arterielle Kaliumkonzentration in mval/l

pH = arterielles pH

Dieser Quotient wurde neu eingeführt, um eine diagnostische Handhabe mit prognostischem Charakter für die Schwere der Zellschädigung auf einer breiteren Basis von Befunden zu erhalten.

d. Versuchsablauf:

Unmittelbar nach der ersten Blutabnahme erfolgte die Entblutung innerhalb von 5 Minuten auf einen arteriellen Mitteldruck von 40 mm Hg. Dieser Druck wurde durch Niveauverstellung des Reservoirs über 3 Stunden konstant gehalten, obgleich im Mittel nach 93,3 $\pm$ 5,4 Minuten der Organismus aus dem Reservoir spontan Blut zurücknahm (uptake).

Am Ende der hypotonen Phase wurde die zweite Blutprobe entnommen und anschließend das im Reservoir verbliebene Blut unter Druck innerhalb von 5 Minuten über die A. femoralis reinfundiert. Pro 100 ml aktiv zurückgegebenen Blutes erhielten die Tiere 2,5 ml 8,4 %iges Natriumbikarbonat. Unmittelbar darauf wurde die dritte Blutprobe entnommen.

Mit einer Dauerinfusionspumpe[+] wurden sofort anschließend über die V. femoralis innerhalb von 10 Minuten 7,5 bzw. 18 ml/kg Körpergewicht folgender Lösungen infundiert: NaCl 0,9 %, NaCl 3,8 %, Mannit 20 % und Rheomacrodex 10 % mit Sorbit 20 %[++]. 10 Minuten nach Infusionsende wurde die vierte Blutprobe entnommen und eine Stunde danach die Katheter entfernt, die Hautwunde versorgt, die Tiere gegen Staupe[+++] geimpft und in den Stall gebracht.

\+ Unita I, Fa. Braun, Melsungen

++ Fa. Knoll AG, Ludwigshafen

+++ Behringwerke AG, Marburg/Lahn

Dort hatten sie freien Zugang zu Futter und Wasser. Es erfolgte eine ständige Beobachtung und eine tägliche Pflege der Hautwunde bis zur völligen Heilung. Bei den verstorbenen Tieren wurde nach Eintritt des Todes eine Section vorgenommen, wobei das Hauptaugenmerk auf morphologische Veränderungen im Versorgungsgebiet der nervi splanchnici gerichtet war.

e. Gruppeneinteilung:

Die Einteilung der Gruppen erfolgte nach der Menge des Blutes, das von den Tieren noch während der hypotonen Phase spontan zurückgenommen wurde (uptake).

Gruppe I	= Blutrücknahme	0 - 7,5 ml/kg Körpergewicht
	(n = 23)	
Gruppe II	= Blutrücknahme	7,6 - 15,0 ml/kg Körpergewicht
	(n = 20)	
Gruppe III	= Blutrücknahme	> 15,0 ml/kg Körpergewicht
	(n = 17)	

Isotone Lösung (0,9 % NaCl, 7,5 bzw. 18 ml/kg Körpergewicht) erhielten in Gruppe I 6 Tiere, in Gruppe II 6 Tiere und in Gruppe III 7 Tiere.
Hypertone Lösungen (3,8 % NaCl, Mannit 20 % und Rheomacrodex 10 % mit Sorbit 20 %, 7,5 ml/kg Körpergewicht) erhielten in Gruppe I 17 Tiere, in Gruppe II 14 Tiere und in Gruppe III 10 Tiere. Bei Infusion von 18 ml/kg Körpergewicht hypertoner Lösung wurde ausschließlich 3,8 %iges NaCl verwendet.

C. ERGEBNISSE

I. Verlauf des hämorrhagischen Schocks beim Hund

1. Veränderungen während hypovolämischer Hypotonie

a) Ausgangswerte am Ende einer 30 minütigen Kontrollperiode:
Wie aus den Tabellen 2 bis 5 und den Abbildungen 2 bis 4 ersichtlich ist, sind die Ausgangswerte in den drei Gruppen weitgehend konstant. Auffallend sind ein erniedrigter Hämatokrit von 33 % und eine erhöhte arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenz von 19,5 %.

b) Verhalten von Blutabgabe und spontaner Blutrücknahme (uptake):
Die Menge des Blutes, die bis zum Erreichen einer Hypotonie von 40 mm Hg und ihrer Fixierung über 3 Stunden abgegeben wird, ist in allen drei Gruppen annähernd gleich groß (Tab. 1). Dagegen bestehen, wie Tab. 1 und Abb. 1 zeigen, hinsichtlich der Blutrücknahme zwischen den verschiedenen Gruppen signifikante Unterschiede. Der Zeitpunkt des Einsetzens der Blutrücknahme während der Hypotoniephase unterscheidet sich in den einzelnen Gruppen ebenfalls signifikant (I - II: $p < 0,005$), I - III: $p < 0,001$).

c) Verhalten von Hämatokrit (Hkt) und arterio-venöser Sauerstoffsättigungsdifferenz (AVD_{O_2}) in Abhängigkeit vom uptake:
In allen drei Gruppen ist während der Hypotoniephase ein deutlicher Anstieg des Hkt zu beobachten (Tab. 2 und Abb. 2). Die Zunahme beträgt in Gruppe I 5 %, in Gruppe II 8,2 % und in Gruppe III 15,7 %. Die Gruppenunterschiede sind jedoch nicht signifikant.
Das Verhalten der arterio-venösen O_2-Sättigungsdifferenz ist Tab. 2 und Abb. 2 zu entnehmen. Während der hypovolämischen Hypotonie kommt es zu einer starken Ausschöpfung des venösen Blutes. Es resultieren arterio-venöse Sauerstoffsättigungsdifferenzen von über 50 %, wobei der Wert in Gruppe III (51,7 %) größer ist als in Gruppe I (57,2 %) und II (53,2 %).

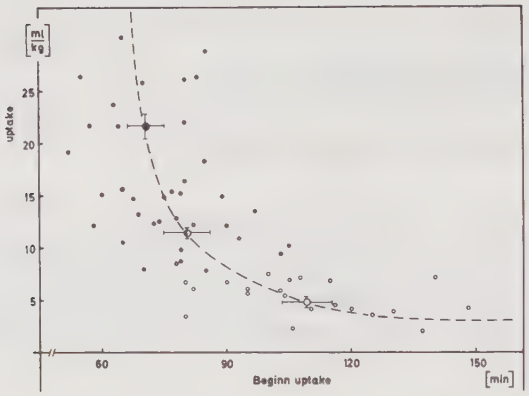

Abbildung 1:

Beziehung zwischen dem Beginn der spontanen Blutrücknahme (uptake) und der erreichten Menge am Ende der dreistündigen Hypotonie von 40 mm Hg.
Dargestellt sind die Einzel- und Mittelwerte der Gruppen I (o), II (●) und III (●).
Mittelwerte ± mittlerer Fehler des Mittelwertes.

Gruppe I = uptake 0 - 7,5 ml/kg Körpergewicht (n = 23)

Gruppe II = uptake 7,6 - 15,0 ml/kg Körpergewicht (n = 20)

Gruppe III = uptake > 15,0 ml/kg Körpergewicht (n = 17).

Tabelle 1:

Verhalten des abgegebenen Blutes (Reservoir), der spontanen Blutrücknahme (uptake) und des Beginns der spontanen Blutrücknahme (Beginn uptake).

Mittelwerte ± mittlerer Fehler des Mittelwertes.

I = uptake von 0 - 7,5 ml/kg Körpergewicht

II = uptake von 7,6 - 15,0 ml/kg Körpergewicht

III = uptake von mehr als 15,0 ml/kg Körpergewicht.

In Klammern Anzahl der Versuche.

	uptake	Reservoir-volumen	Beginn uptake	
	ml/kg	ml/kg	min nach 40 mm Hg	
I	$4,8 \pm 0,5^{+}$	$53,7 \pm 1,7$	$109,0 \pm 5,9^{++}$	(23)
II	$11,4 \pm 0,5^{+}$	$52,0 \pm 2,4$	$80,5 \pm 5,8^{++}$	(20)
III	$21,6 \pm 1,2^{+}$	$52,7 \pm 2,2$	$70,6 \pm 4,4^{++}$	(17)

Signifikanz: $^{+}$I - II: $p < 0,001$ $^{++}$I - II: $p < 0,005$

II - III: $p < 0,001$ I - III: $p < 0,001$

d) Verhalten des Säure-Basenhaushaltes in Abhängigkeit vom uptake:

Die Ausgangssituation und die Veränderungen des Säure-Basenhaushaltes nach dreistündiger hypovolämischer Hypotonie von 40 mm Hg sind in Tab. 3 wiedergegeben. Während am arteriellen Kohlendioxyddruck keine gruppenspezifischen Veränderungen zu erkennen sind, zeigt das arterielle pH in allen drei Gruppen während der Hypotoniephase eine deutliche Abnahme (Tab. 3, Abb. 3).

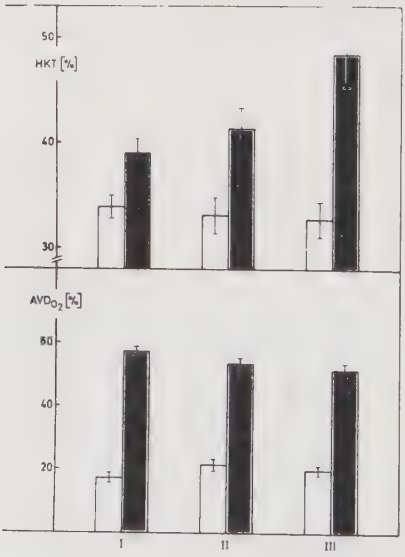

Abbildung 2:

Hämatokrit und AVD$_{O_2}$ vor Beginn (weiße Säule) und am Ende (schwarze Säule) der dreistündigen Hypotonie von 40 mm Hg in den Gruppen I, II und III. Gruppeneinteilung s. Abb. 1.

Tabelle 2:

Ausgangswerte (0) und Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes (p_{art}), des Hämatokrits (Hkt) und der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz (AVD_{O_2}) am Ende der dreistündigen hypovolämischen Hypotonie von 40 mm Hg (nH). Gruppeneinteilung siehe Legende Tabelle 1.

		I	II	III
		n = 23	n = 20	n = 17
p_{art} (mm Hg)	0	131,0 ± 4,4	126,3 ± 3,4	126,4 ± 3,8
	nH	40,0 ± 0	40,0 ± 0	40,0 ± 0
Hkt (%)	0+	33,9 ± 1,1	33,1 ± 1,7	32,7 ± 1,7
	nH	38,9 ± 1,5	41,3 ± 2,0	48,4 ± 3,1
AVD_{O_2} (%)	0	17,2 ± 1,7	21,5 ± 1,8	19,9 ± 1,5
	nH	57,2 ± 1,5	53,2 ± 2,0	51,7 ± 2,1

Signifikanz: + 0 - nH: I : $p < 0,01$
II : $p < 0,005$
III : $p < 0,001$

Die Werte des pH nach Hypotonie unterscheiden sich zwischen Gruppe I und II signifikant ($p < 0,001$). Ein zum pH paralleles Verhalten zeigt das Standardbikarbonat: In allen drei Gruppen kommt es zu einer signifikanten Abnahme (in Gruppe I um 8,6 mval/l, in Gruppe II um 11,7 mval/l und in Gruppe III um 12,0 mval/l) im Verlaufe der hypovolämischen Phase.

Tabelle 3:

Ausgangswerte (0) und Veränderungen des arteriellen pH (pH), des arteriellen Kohlendioxyddruckes (pCO_2) und des Standardbikarbonates ($NaHCO_3$) am Ende der dreistündigen hypovolämischen Hypotonie von 40 mm Hg (nH).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

		I	II	III
		n = 23	n = 20	n = 17
pH	0	7,323 ± 0,012	7,313 ± 0,015	7,336 ± 0,016
	nH$^+$	7,137 ± 0,027	6,948 ± 0,039	6,867 ± 0,048
pCO_2	0	36,4 ± 1,6	37,6 ± 1,7	36,1 ± 2,3
(mm Hg)	nH	20,8 ± 1,7	26,7 ± 3,0	25,3 ± 2,1
$NaHCO_3$	0	19,0 ± 0,4	19,7 ± 0,9	19,1 ± 0,5
(mval/l)	nH	10,4 ± 0,7	8,0 ± 0,8	7,1 ± 0,8

Signifikanz: $^+$ I - II: $p < 0,001$
II - III: $p < 0,2$

e) Verhalten der Serumelektrolyte Natrium (Na^+) und Kalium (K^+) und der Serumosmolarität (Osm) in Abhängigkeit vom uptake:

In Gruppe I (uptake von 0 - 7,5 ml/kg Körpergewicht) fällt die Konzentration des Natriums (Tab. 4) während des dreistündigen hämorrhagischen Schockes lediglich um 1 mval/l ab, wohingegen in den Gruppen II und III unter den gleichen Ausgangsbedingungen ein Anstieg von 3,5 bzw. 2,8 mval/l zu erkennen ist. Somit weist nur die Zunahme der Natriumkonzentration in Gruppe II eine geringe Signifikanz auf ($p < 0,05$).

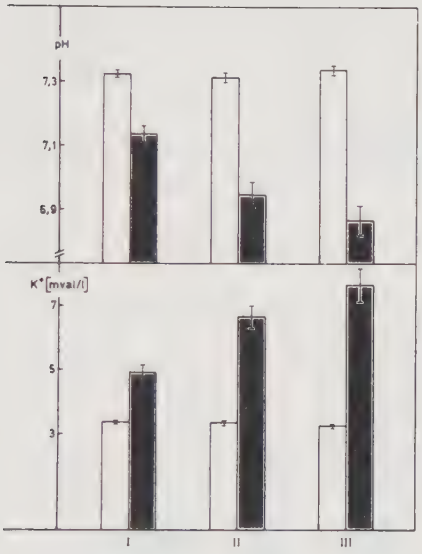

Abbildung 3:

Arterielles pH und Serumkaliumkonzentration vor Beginn (weiße Säule) und am Ende (schwarze Säule) der dreistündigen Hypotonie von 40 mm Hg in den Gruppen I, II und III.
Gruppeneinteilung s. Abb. 1.

Die Veränderungen der Kaliumkonzentration sind in Abb. 3 und Tab. 4 dargestellt. Die Kaliumkonzentration erhöht sich in allen drei Gruppen während der Hypotoniephase in Abhängigkeit vom uptake signifikant. So beträgt die Zunahme in Gruppe I das 1,5-fache, in Gruppe II kommt es zur Verdoppelung des Ausgangswertes und in Gruppe III ist ein Anstieg um etwa das 2,5-fache zu beobachten.

Tabelle 4:

Ausgangswerte (0) und Veränderungen der Serumelektrolyte Natrium und Kalium (Na^+, K^+) und der Serumosmolarität (Osm) am Ende der dreistündigen hypovolämischen Hypotonie von 40 mm Hg (nH).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

		I	II	III
		n = 23	n = 20	n = 17
Na^+	0^+	144,9 ± 0,7	145,0 ± 0,9	146,0 ± 0,8
(mval/l)	nH	143,9 ± 1,3	148,5 ± 1,4	148,8 ± 1,6
K^+	0^+	3,37 ± 0,07	3,35 ± 0,08	3,28 ± 0,07
(mval/l)	nH	4,92 ± 0,27	6,64 ± 0,35	7,68 ± 0,53
Osm	0^+	306,4 ± 1,9	305,3 ± 2,1	303,7 ± 2,3
(mosm/l)	nH	332,5 ± 2,8	335,5 ± 3,5	336,5 ± 2,9

Signifikanz: $^+0$ - nH:

	Na^+	K^+	Osm
I	$p < 0,6$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
II	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
III	$p < 0,2$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Die Serumosmolarität steigt im hämorrhagischen Schock signifikant an, wie Tab. 4 zu entnehmen ist. Es fanden sich zwar nur geringe, in der Tendenz aber eindeutige Gruppenunterschiede. Die Zunahmen betragen von Gruppe I bis III: 26,1 bzw. 30,2 bzw. 33,8 mosm/l.

f) Das Verhalten der Serumenzyme Lactatdehydrogenase (LDH), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) in Abhängigkeit vom uptake.

In Abb. 4 und Tab. 5 ist das Verhalten der LDH dargestellt. Die Ausgangswerte liegen in allen drei Gruppen zwischen 25 und 40 mU/ml. Der Konzentrationsanstieg während der hypotonen Phase ist hoch und beträgt in Gruppe I das 10-fache, in Gruppe II das 20-fache und in Gruppe III das 30-fache des Ausgangswertes.

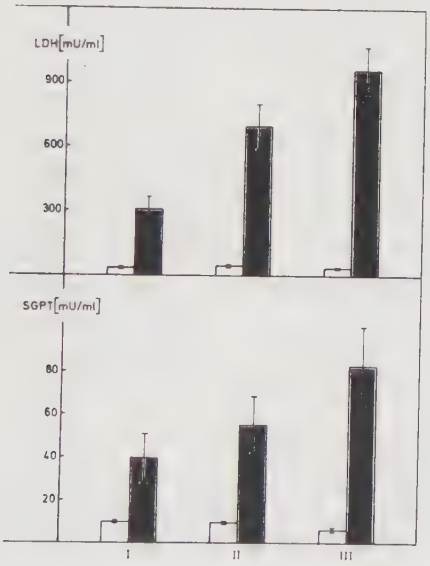

Abbildung 4:

Aktivität der LDH und der SGOT im arteriellen Blut vor Beginn (weiße Säule) und am Ende (schwarze Säule) der dreistündigen Hypotonie von 40 mm Hg in den Gruppen I, II und III.

Gruppeneinteilung s. Abb. 1.

Tabelle 5:

Ausgangswerte (0) und Veränderungen der Lactatdehydrogenase-(LDH) und Transaminasenkonzentration (SGOT und SGPT) am Ende der dreistündigen hypovolämischen Hypotonie von 40 mm Hg (nH).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

		I	II	III
		n = 23	n = 20	n = 17
LDH	0	29,4 ± 3,2	37,2 ± 3,4	28,5 ± 5,3
(mU/ml)	nH^+	307,2 ± 57,3	694,4 ± 105,6	960,6 ± 108,3
SGOT	0	9,5 ± 0,5	9,8 ± 0,8	10,4 ± 1,4
(mU/ml)	nH^+	65,2 ± 30,6	103,7 ± 30,1	206,7 ± 47,2
SGPT	0	9,9 ± 0,5	9,5 ± 0,8	6,1 ± 0,9
(mU/ml)	nH^+	39,3 ± 11,7	54,7 ± 13,2	82,6 ± 18,6

Signifikanz:	LDH	SGOT	SGPT
$^+$I - II:	$p < 0,005$	$p < 0,4$	$p < 0,4$
II - III:	$p < 0,1$	$p < 0,1$	$p < 0,3$

Ebenfalls in Abb. 4 und Tab. 5 sind die Veränderungen der SGPT und in Tab. 5 das Verhalten der SGOT nach dreistündiger hypovolämischer Hypotonie in Abhängigkeit vom uptake wiedergegeben. Sowohl die Aktivität der SGPT als auch der SGOT zeigt ein der LDH paralleles Verhalten: Die Erhöhung während der Schockphase beträgt ein Vielfaches des Ausgangswertes und die Zunahme gegenüber der jeweils vorhergehenden Gruppe ist trotz gleicher Ausgangsbedingungen ausgeprägt.

2. Veränderungen nach Reinfusion des Reservoirblutes

a) Der arterielle Mitteldruck steigt, wie Tab. 6 erkennen läßt, nach Reinfusion des nach uptake noch verbliebenen Reservoirblutes wieder an, ohne jedoch den Ausgangswert (Tab. 2) zu erreichen. Die Differenz zwischen Ausgangswert und Wert nach Reinfusion nimmt von Gruppe I nach Gruppe III ohne Signifikanz zu (I - II: $p < 0,4$, II - III: $p < 0,1$).

b) Von Werten über 50 % fällt die AVD_{O_2} nach Reinfusion des Reservoirblutes auf 9,3 % in Gruppe I, 12,2 % in Gruppe II und 20,1 % in Gruppe III. Diese Gruppenunterschiede sind signifikant (Tab. 6).

c) Nach Reinfusion des Reservoirblutes tritt eine deutliche Erhöhung des arteriellen pH ein: in Gruppe I um 0,071, in Gruppe II um 0,123 und in Gruppe III um 0,160. Trotzdem fallen die Werte von Gruppe I nach Gruppe III ab. Der Unterschied ist jedoch nur zwischen Gruppe I und II signifikant (I - II: $p < 0,001$, II - III: $p < 0,4$). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß unmittelbar nach Reinfusion des Reservoirblutes 2,5 ml 8,4 %iges Natriumbikarbonat pro 100 ml reinfundierten Reservoirblutes injiziert wurden.

d) Das Verhalten der Na^+-Konzentration nach Reinfusion des Reservoirblutes ist in Tab. 6 dargestellt. In den Gruppen I und II ist eine signifikante, in Gruppe III eine eindeutige Zunahme der Konzentration zu beobachten (vgl. Tab. 4). Sie beträgt in den Gruppen I bis III: 5,9 mval/l, 5,3 mval/l und 3,3 mval/l. Der Einfluß der Injektion von 2,5 ml/100 ml reinfundierten Blutes 8,4 %iger $NaHCO_3$ auf die Natriumkonzentration wird noch zu prüfen sein (Seite 56).

e) Die Serumkaliumkonzentration zeigt ein der Natriumkonzentration gegensätzliches Verhalten. Sie fällt, wenn auch nur gering, in allen Gruppen eindeutig ab (Tab. 4 und 6). Der Abfall verhält sich mit 0,64 mval/l in Gruppe I, 0,74 mval/l in Gruppe II und 0,47 mval/l in Gruppe III weitgehend konstant. Dagegen unterscheiden

Tabelle 6:

Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes (p_{art}), der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz (AVD_{O_2}), des arteriellen pH (pH), der Serumelektrolyte Natrium und Kalium (Na^+, K^+) und der Lactatdehydrogenasekonzentration (LDH) nach Reinfusion (nR) des nach spontaner Blutrücknahme (uptake) im Reservoir verbliebenen Blutes.

Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1

		I	II	III
		n = 23	n = 20	n = 17
p_{art} (mm Hg)	nR	118,9 ± 4,4	113,0 ± 3,8	99,5 ± 5,9
AVD_{O_2} (%)	nR^+	9,3 ± 0,6	12,2 ± 1,2	20,1 ± 1,5
pH	nR	7,208 ± 0,017	7,071 ± 0,033	7,027 ± 0,032
Na^+ (mval/l)	nR^+	149,8 ± 1,0	153,8 ± 1,4	152,1 ± 1,8
K^+ (mval/l)	nR^+	4,28 ± 0,24	5,90 ± 0,32	7,21 ± 0,48
LDH (mU/ml)	nR^+	349,7 ± 57,5	759,6 ± 89,4	1330,3 ± 157,2

$^+$Signifikanz:	AVD_{O_2}	K^+	LDH	Na^+ (nH - nR)
	I - II: $p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,005$	I : $p < 0,001$
	II - III: $p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,005$	II : $p < 0,02$
				III: $p < 0,2$

sich die Werte nach Reinfusion in den einzelnen Gruppen signifikant (I - II: $p < 0,001$, II - III: $p < 0,05$). Der höchste Wert mit $7,21 \pm 0,48$ wurde in Gruppe III gemessen.

f) In Gruppe I ist die Zunahme der LDH-Konzentration nach Reinfusion des Reservoirblutes von 307,2 mU/ml auf 349,7 mU/ml unbedeutend (Tab. 5 und 6). In Gruppe II beträgt der Anstieg bereits 65,2 mU/ml und in Gruppe III erhöht sich die Konzentration der LDH von 960,6 mU/ml um einen Betrag von 370 mU/ml auf 1330,3 mU/ml. Zwischen den einzelnen Gruppen besteht nach der Reinfusion ein statistisch signifikanter Unterschied (I - II und II - III jeweils $p < 0,005$).

g) Der Hämatokrit und die Osmolarität zeigen, wie Tab. 7 zu entnehmen ist, kein eindeutig gruppenspezifisches Verhalten, obgleich in Gruppe I mit 40,8 % der niedrigste Hämatokrit und in Gruppe III mit 44,1 % der höchste gemessen wurde.
Die Osmolarität läßt nach Reinfusion des Reservoirblutes mit 7,4 mosm/l in Gruppe I, 8,2 mosm/l in Gruppe II und 6,5 mosm/l in Gruppe III eine etwa gleiche Erhöhung erkennen (vgl. Tab. 4). Wie in Tab. 7 wiedergegeben, nimmt der CO_2-Druck des arteriellen Blutes nach Reinfusion des Reservoirblutes so weit zu, daß die Ausgangswerte überschritten werden (vgl. Tab. 3). Dabei steigen die Werte von Gruppe I mit 37,8 mm Hg, über Gruppe II mit 41,4 mm Hg nach Gruppe III mit 43,9 mm Hg an.
Das Standardbikarbonat zeigt eine dem CO_2-Druck gegensätzliche Tendenz: von 15,0 mval/l in Gruppe I fällt die Konzentration auf 12,5 mval/l in Gruppe II und auf 10,9 mval/l in Gruppe III. Auch erreichen die nach Reinfusion des Reservoirblutes wieder angestiegenen Konzentrationen die Ausgangswerte nicht (vgl. Tab. 3). Die Konzentrationsunterschiede sind mit $p < 0,01$ lediglich zwischen Gruppe I und II signifikant (II - III: $p < 0,2$).
Ein der LDH-Konzentration paralleles Verhalten zeigen, wie aus Tab. 7 ersichtlich, die Konzentrationen der SGOT und SGPT: In allen drei Gruppen findet sich eine Erhöhung der Enzymaktivitäten nach Reinfusion des Reservoirblutes. So betragen die Werte der SGPT in Gruppe I 45,6 mU/ml, in Gruppe II 70,1 mU/ml und in Gruppe III 127,9 mU/ml. Gegenüber der SGPT-Konzentration ist die Konzentration der SGOT immer höher: Sie beträgt in Gruppe I und II das 1,5-fache und in Gruppe III das 3-fache der SGOT-Konzentration.

Tabelle 7:

Veränderungen des Hämatokrits (Hkt), der Serumosmolarität (Osm), der arteriellen Kohlendioxyddruckes (pCO_2), des Standardbikarbonates ($NaHCO_3$) und der Transaminasenkonzentration (SGOT und SGPT) nach Reinfusion (nR) des nach spontaner Blutrücknahme (uptake) im Reservoir verbliebenen Blutes.
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

		I	II	III
		n = 23	n = 20	n = 17
HKT (%)	nR	40,8 ± 1,4	41,1 ± 1,7	44,1 ± 2,5
pCO_2 (mm Hg)	nR	37,8 ± 1,8	41,4 ± 2,8	43,9 ± 4,0
$NaHCO_3$ (mval/l	nR	15,0 ± 0,6	12,5 ± 0,6	10,9 ± 0,7
Osm (mosm/l)	nR	339,9 ± 2,4	343,7 ± 3,4	343,0 ± 2,5
SGOT (mU/ml)	nR	66,6 ± 20,8	113,6 ± 25,3	342,1 ± 67,4
SGPT (mU/ml)	nR	45,6 ± 8,7	70,1 ± 11,3	127,9 ± 23,4

3. Verhalten des "interstitiellen" Druckes im hämorrhagischen Schock

Diese Versuche wurden an 11 Tieren durchgeführt. Der Ausgangswert des "interstitiellen" Druckes ist, wie Abb. 5 entnommen werden kann, negativ und beträgt im Mittel -2,2 mm Hg. Bereits eine Stunde nach Erreichen einer Hypotonie von 40 mm Hg hat sich der "interstitielle" Druck auf -3,8 mm Hg erniedrigt. Nach zwei Stunden Hypotonie beträgt er nur noch -4,5 mm Hg und nach drei Stunden -4,6 mm Hg. Eine statistische Signifikanz zwischen dem Ausgangswert des "interstitiellen" Druckes und dem Wert nach dreistündiger Hypotonie läßt sich nicht feststellen ($p < 0,2$). Die Reinfusion des nach uptake noch verbliebenen Reservoirblutes bewirkt wieder einen leichten Anstieg des "interstitiellen" Druckes auf -3,8 mm Hg.

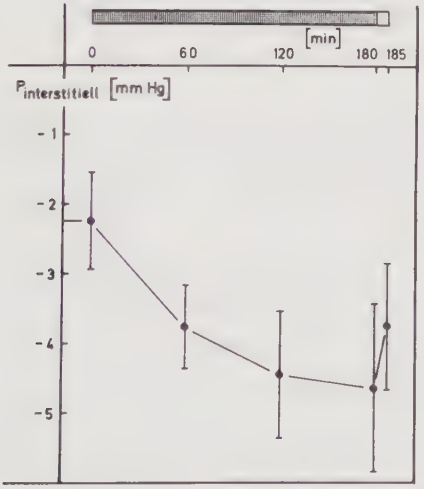

Abbildung 5:

Verhalten des "interstitiellen" Druckes während der dreistündigen Hypotonie von 40 mm Hg (grauer Balken) und während der Reinfusion des Reservoirblutes (weißer Balken).
Mittelwerte ± mittlerer Fehler des Mittelwertes (n = 11).

II. Der Einfluß iso- und hypertoner Infusionslösungen auf den Verlauf des hämorrhagischen Schocks

1. Veränderungen nach Infusion von 7,5 ml/kg Körpergewicht isotoner bzw. hypertoner Lösungen in Abhängigkeit vom uptake

Die Infusion iso- bzw. hypertoner Lösungen erfolgte unmittelbar nach dreistündiger hypovolämischer Hypotonie und Reinfusion des nach uptake noch im Reservoir befindlichen Blutes.

a) Gegenüber dem ausschließlichen Verdünnungseffekt nach Infusion isotoner Lösung, der den Hämatokrit nur geringfügig absinken läßt, zeigt sich, wie Tab. 8 zu entnehmen ist, nach hypertoner Lösung ein Abfall des Hkt um 2,5 bis 5,0 % in den Gruppen I bis III.

b) Wie aus Tab. 9 ersichtlich, ist nach Infusion isotoner Lösung keine Änderung des arteriellen pH zu beobachten, wohingegen die Infusion hypertoner Lösung in allen Gruppen zu einer leichten Abnahme des arteriellen pH führt.

c) Während in Gruppe I nach Infusion isotoner Lösung keine Veränderung der Kaliumkonzentration zu erkennen ist, kommt es in Gruppe II zu einer geringen und in Gruppe III mit 1,04 mval/l von 7,40 auf 6,36 mval/l zu einer deutlichen Erniedrigung der K^+-Werte. Demgegenüber zeigt sich nach hypertoner Infusion in Gruppe I eine leichte Erhöhung um 0,52 mval/l auf 4,76 mval/l, in Gruppe II keine Veränderung und in Gruppe III eine leichte Abnahme der Kaliumkonzentration von 7,06 mval/l auf 6,62 mval/l (Tab. 10). Gegen einen ausschließlichen Verdünnungseffekt, in deren Folge die Kaliumkonzentration in Gruppe III sowohl nach isotoner als auch nach hypertoner Infusionslösung abfällt, spricht erstens das gegensätzliche Verhalten von Hämatokrit und Kaliumkonzentration in Gruppe I und II und zweitens der eindeutige Konzentrationsabfall des Kaliums in Gruppe II nach Infusion isotoner Lösung um 1,04 mval/l trotz gleichbleibendem Hämatokrit.

Tabelle 8:

Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes (p_{art}), des Hämatokrits (Hkt) und der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz (AVD_{O_2}) nach Reinfusion (nR) des entnommenen Blutes und nach Infusion (nI) isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (7,5 ml/kg Körpergewicht).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

			p_{art}	Hkt	AVD_{O_2}	
			mm Hg	%	%	n
I	i	nR	115,0 ± 13,5	38,0 ± 3,0	11,3 ± 2,0	(3)
		nI	127,7 ± 15,5	39,0 ± 2,2	18,2 ± 3,3	
	h	nR	122,1 ± 6,5	40,4 ± 1,8	8,7 ± 0,8	(14)
		nI	122,9 ± 5,2	37,9 ± 1,3	11,3 ± 1,3	
II	i	nR	92,5 ± 2,5	39,0 ± 2,0	11,5 ± 2,5	(2)
		nI	87,5 ± 7,5	38,8 ± 0,8	14,5 ± 4,5	
	h	nR	114,1 ± 4,3	39,1 ± 2,2	11,3 ± 0,9	(12)
		nI	106,5 ± 7,1	35,5 ± 1,9	12,9 ± 1,0	
III	i	nR	112,0 ± 4,1	43,9 ± 4,0	32,6 ± 8,1	(4)
		nI	95,0 ± 7,9	43,1 ± 3,7	29,1 ± 8,6	
	h	nR	82,7 ± 8,3	38,7 ± 4,1	21,6 ± 1,3	(7)
		nI	84,1 ± 8,4	33,7 ± 1,1	26,1 ± 2,1	

Tabelle 9:

Veränderungen des arteriellen pH (pH), des arteriellen Kohlendioxyddruckes (pCO_2) und des Standardbikarbonates ($NaHCO_3$) nach Reinfusion (nR) des entnommenen Blutes und nach Infusion (nI) isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (7,5 ml/kg Körpergewicht).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

			pH	pCO_2	$NaHCO_3$	
				mm Hg	mval/l	n
I	i	nR	7,172 ± 0,033	45,4 ± 6,2	15,1 ± 0,5	(3)
		nI	7,174 ± 0,016	36,4 ± 2,5	12,9 ± 0,4	
	h	nR	7,191 ± 0,020	39,5 ± 1,9	14,7 ± 0,8	(14)
		nI	7,149 ± 0,022	33,8 ± 2,1	12,5 ± 0,8	
II	i	nR	7,082 ± 0,049	34,3 ± 7,8	12,0 ± 1,1	(2)
		nI	7,069 ± 0,062	30,5 ± 0,0	10,0 ± 1,4	
	h	nR	7,054 ± 0,034	56,8 ± 9,0	12,3 ± 0,6	(12)
		nI	6,988 ± 0,035	39,8 ± 5,0	9,1 ± 0,5	
III	i	nR	7,117 ± 0,050	47,4 ± 3,8	13,5 ± 1,7	(4)
		nI	7,116 ± 0,043	26,7 ± 1,2	10,5 ± 1,1	
	h	nR	6,994 ± 0,052	41,3 ± 8,2	10,0 ± 0,8	(7)
		nI	6,967 ± 0,063	31,4 ± 4,1	8,0 ± 0,9	

Tabelle 10:

Veränderungen der Serumelektrolyte Natrium und Kalium (Na^+ und K^+) und der Serumosmolarität (Osm) nach Reinfusion (nR) des entnommenen Blutes und nach Infusion (nI) isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (7,5 ml/kg Körpergewicht). Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

			Na^+	K^+	Osm	
			mval/l	mval/l	mosm/l	n
I	i	nR	151,3 ± 3,3	5,58 ± 0,57	335,5 ± 8,2	(3)
		nI	146,3 ± 2,2	5,59 ± 1,03	322,7 ± 1,4	
	h	nR	149,0 ± 1,4	4,24 ± 0,24	341,9 ± 2,7	(14)
		nI	143,7 ± 2,8	4,76 ± 0,30	345,8 ± 2,4	
II	i	nR	157,0 ± 3,0	5,89 ± 0,70	342,8 ± 1,2	(2)
		nI	158,3 ± 3,8	5,76 ± 0,61	332,3 ± 0,2	
	h	nR	154,7 ± 1,7	6,03 ± 0,35	344,9 ± 3,8	(12)
		nI	145,6 ± 3,5	6,06 ± 0,32	352,2 ± 3,5	
III	i	nR	150,2 ± 2,1	7,40 ± 1,40	343,8 ± 6,3	(4)
		nI	144,4 ± 2,5	6,36 ± 0,96	328,3 ± 5,8	
	h	nR	150,0 ± 3,8	7,06 ± 0,85	344,0 ± 3,5	(7)
		nI	143,1 ± 4,8	6,62 ± 0,73	348,4 ± 5,5	

d) Erwartungsgemäß kommt es nach Infusion hypertoner Lösung zu einem Anstieg der Serumosmolarität (Tab. 10). Die Zunahme beträgt 4 bis 7 mosm/l. Dagegen nimmt die Osmolarität nach isotoner Infusionslösung trotz Isotonizität der Lösung um 10 (Gruppe II) bis 15 mosm/l (Gruppe III) ab.

e) Ohne einen eindeutigen Unterschied zwischen Infusionen iso- bzw. hypertoner Lösung sinkt der arterielle pCO_2 (Tab. 9) in allen drei Gruppen um Werte zwischen 4 und 17 mm Hg. Ebenso verhält sich das Standardbikarbonat (Tab. 9). Der Abfall beträgt hier zwischen 2,0 und 3,0 mval/l.

f) Eine beachtliche Konzentrationssteigerung nach Infusion erfahren die Enzyme LDH, SGOT und SGPT (Tab. 11), ohne daß eine Abhängigkeit von der Tonizität der Lösung zu bestehen scheint. Während die Zunahme der LDH-Aktivität von Gruppe I nach Gruppe III kontinuierlich größer wird und in Gruppe III nach Infusion isotoner Lösungen mit 1976 mU/ml von 1015 auf 2991 mU/ml den höchsten Wert erreicht, steigt die Konzentration der SGOT nach Infusion um das 1,5-fache (Gruppe I und II) bis 3-fache (Gruppe III, höchster Wert nach Infusion: 988 mU/ml) des Wertes nach Reinfusion an. Ähnlich verhält sich die Aktivität der SGPT: Auch sie zeigt eine Konzentrationszunahme um das 1,5 bis 3-fache nach Infusion iso- bzw. hypertoner Lösungen. Der Höchstwert wird mit 280 mU/ml in Gruppe III erreicht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich die Aktivitätsveränderungen der Enzyme LDH, SGOT und SGPT nach Infusion weitgehend parallel verhalten: In allen drei Gruppen findet sich ein Anstieg der Konzentration, wobei die größte Zuwachsrate, die bis zur Verdreifachung des Wertes nach Reinfusion führen kann, in der Gruppe III zu beobachten ist. Abb. 6 zeigt das unterschiedliche Verhalten der LDH-Konzentration im Verlaufe des gesamten Versuchs zwischen Tieren, die überlebten (o) und solchen, die nicht überlebten (•).

g) Weder ein gruppen- noch ein tonizitätsspezifisches Verhalten nach Infusion zeigen der arterielle Mitteldruck, die AVD_{O_2} und die Natriumkonzentration (Tab. 8).

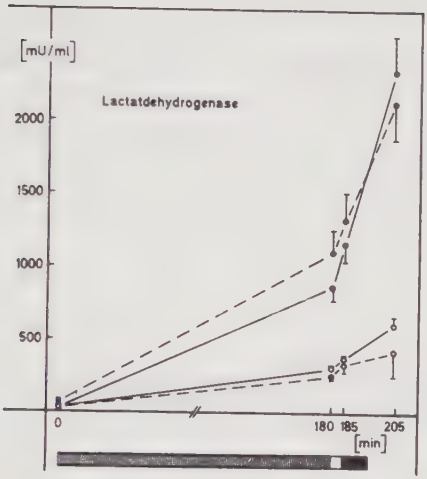

Abbildung 6:

Verhalten der LDH-Konzentration während hämorrhagischem Schock bei einem arteriellen Mitteldruck von 40 mm Hg (grauer Balken), sowie Veränderungen während der Reinfusion des Reservoirblutes (weißer Balken) und während der Infusion (schwarzer Balken) von 7,5 ml/kg (———) bzw. 18 ml/kg (-----) Körpergewicht iso- und hypertoner Lösungen.

o = Tiere, die länger als 5 Tage überlebten,

● = Tiere, die innerhalb 5 Tagen starben.

(——● n = 18, ---● n = 16, —— o n = 24, ---o n = 2).

Tabelle 11:

Veränderungen der Lactatdehydrogenase- (LDH) und Transaminasenkonzentration (SGOT und SGPT) nach Reinfusion (nR) des entnommenen Blutes und nach Infusion (nI) isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (7,5 ml/kg Körpergewicht). Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

			LDH	SGOT	SGPT	
			mU/ml	mU/ml	mU/ml	n
I	i	nR	267,5 ± 13,4	36,8 ± 3,8	34,3 ± 4,3	(3)
		nI	482,3 ± 71,6	63,5 ± 7,8	60,2 ± 12,9	
	h	nR	309,2 ± 62,8	71,2 ± 35,0	42,1 ± 11,8	(14)
		nI	482,7 ± 98,5	107,2 ± 44,6	67,6 ± 16,4	
II	i	nR	757,8 ± 260,4	89,2 ± 32,5	76,0 ± 32,3	(2)
		nI	1237,6 ± 315,8	137,4 ± 49,1	116,4 ± 21,7	
	h	nR	705,3 ± 120,8	90,7 ± 16,7	55,5 ± 6,0	(12)
		nI	1237,3 ± 231,7	153,1 ± 36,5	105,3 ± 13,4	
III	i	nR	1015,7 ± 175,8	487,3 ± 96,6	76,3 ± 17,5	(4)
		nI	2991,6 ± 391,4	988,4 ± 269,1	212,6 ± 58,2	
	h	nR	1485,5 ± 297,6	300,6 ± 109,9	121,2 ± 19,9	(7)
		nI	2678,5 ± 462,3	932,6 ± 308,2	280,9 ± 46,2	

2. Überlebensrate und Überlebenszeit bei Infusionsvolumina von 7,5 ml/kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom uptake

In der Gruppe I (spontane Blutrücknahme von 0-7,5 ml/kg Körpergewicht) überlebten, wie Tab. 12 zeigt, nach hypertoner Infusion prozentual weniger Tiere als nach Infusion isotoner Lösung. Ebensolche Beziehungen finden sich in Gruppe II (spontane Blutrücknahme von 7,6-15,0 ml/kg Körpergewicht).

Tabelle 12:

Überlebensquoten nach einer dreistündigen hypovolämischen Hypotonie von 40 mm Hg, der Reinfusion des nach spontaner Blutrücknahme (uptake) im Reservoir verbliebenen Blutes und der Infusion isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (7,5 ml/kg Körpergewicht).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

Gruppe	Infusion	Anzahl der Versuche	Überlebensrate		Überlebenszeit
			n	%	Std.
I	i	3	3	100	> 5 Tage
	h	14	12	85,7	6,9 ± 3,1
II	i	2	2	100	> 5 Tage
	h	12	7	58,3	8,5 ± 1,6
III	i	4	0	0	6,8 ± 4,4
	h	7	0	0	4,7 ± 2,9

In Gruppe III (spontane Blutrücknahme von mehr als 15,0 ml/kg Körpergewicht) gab es keine überlebenden Tiere. Im Einfluß auf die Überlebenszeit bestehen zwischen iso- und hypertoner Lösung keine Unterschiede.

3. Veränderungen nach Infusion von 18 ml/kg Körpergewicht isotoner bzw. hypertoner Lösungen in Abhängigkeit vom uptake

a) Der arterielle Mitteldruck fällt, wie Tab. 13 zu entnehmen ist, nach hypertonen Infusionen stärker ab (um Werte von 15 - 20 mm Hg) als nach isotonen Infusionslösungen, nach denen es in Gruppe I sogar zu einem Anstieg des p_{art} um 12,0 mm Hg kommt. Jedoch sind die Streuungen der Mittelwerte aufgrund der kleinen Kollektive groß.

b) Aus Tab. 13 ist ersichtlich, daß nach Infusion isotoner Lösungen der Hkt nur gering abfällt (Gruppe II und III). Dagegen sinkt er nach hypertoner Infusion um Beträge von 6,3 % (Gruppe II) bis 11,8 % (Gruppe I). Der Hkt-Abfall ist somit doppelt so groß wie nach Infusion von 7,5 ml/kg Körpergewicht hypertoner Lösung (vgl. Tab. 8).

c) Eine verstärkte O_2-Ausschöpfung des venösen Blutes um 2,8 % bis 11,0 % läßt sich nach isotoner Lösung beobachten (Tab. 13). Nach Infusion hypertoner Lösung steigt die Sättigungsdifferenz um 1,0 % und 4,5 % in Gruppe I und III, in Gruppe II fällt sie um 4,7 %.

d) Das Verhalten des arteriellen pH, des arteriellen pCO_2 und des $NaHCO_3$ ist in Tab. 14 dargestellt. Das pH fällt nach Infusion iso- bzw. hypertoner Lösungen um Werte von 0,027 bis 0,122 ab, ebenso das Standardbikarbonat um 1,7 bis 5,1 mval/l. Gruppen- bzw. tonizitätsspezifische Unterschiede lassen sich nicht erkennen. Der CO_2-Druck erhöht sich lediglich in Gruppe I geringfügig, in Gruppe II und III ist eine Verminderung zu beobachten, die nach Infusion isotoner Lösung ausgeprägter erscheint.

Tabelle 13:

Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes (p_{art}), des Hämatokrits (Hkt) und der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz (AVD_{O_2}) nach Reinfusion (nR) des entnommenen Blutes und nach Infusion (nI) isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (18 ml/kg Körpergewicht).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

			p_{art}	Hkt	AVD_{O_2}	
			mm Hg	%	%	n
I	i	nR	110,7 ± 4,3	38,2 ± 1,7	10,2 ± 1,2	(3)
		nI	122,7 ± 3,7	38,0 ± 2,1	13,0 ± 2,9	
	h	nR	116,0 ± 10,5	48,8 ± 4,4	9,2 ± 2,2	(3)
		nI	96,0 ± 11,6	37,0 ± 2,5	10,2 ± 1,9	
II	i	nR	114,5 ± 11,5	44,7 ± 3,7	11,8 ± 3,5	(4)
		nI	105,0 ± 11,6	42,6 ± 2,6	22,8 ± 7,8	
	h	nR	124,0 ± 14,0	48,3 ± 5,8	19,0 ± 9,0	(2)
		nI	109,0 ± 19,0	42,0 ± 1,0	14,3 ± 4,8	
III	i	nR	98,3 ± 7,3	46,5 ± 4,1	23,5 ± 6,1	(3)
		nI	96,0 ± 8,3	43,0 ± 2,7	31,5 ± 8,8	
	h	nR	123,3 ± 15,2	54,7 ± 2,8	18,2 ± 4,1	(3)
		nI	104,3 ± 14,3	45,2 ± 2,9	22,7 ± 9,8	

Tabelle 14:

Veränderungen des arteriellen pH (pH), des arteriellen Kohlendioxyddruckes (pCO_2) und des Standardbikarbonates ($NaHCO_3$) nach Reinfusion (nR) des entnommenen Blutes und nach Infusion (nI) isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (18 ml/kg Körpergewicht).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

			pH	pCO_2	$NaHCO_3$	
				mm Hg	mval/l	n
I	i	nR	7,265 ± 0,083	30,6 ± 4,6	16,0 ± 3,6	(3)
		nI	7,179 ± 0,049	32,3 ± 5,2	12,6 ± 2,6	
	h	nR	7,264 ± 0,026	29,7 ± 2,0	14,8 ± 0,1	(3)
		nI	7,059 ± 0,019	32,2 ± 1,9	9,7 ± 0,3	
II	i	nR	7,149 ± 0,049	44,5 ± 5,1	14,1 ± 1,6	(4)
		nI	7,072 ± 0,041	28,6 ± 1,4	9,6 ± 0,9	
	h	nR	7,011 ± 0,321	27,7 ± 9,9	11,4 ± 5,4	(2)
		nI	6,984 ± 0,200	26,6 ± 5,0	8,9 ± 2,9	
III	i	nR	7,073 ± 0,081	50,3 ± 6,9	12,5 ± 2,0	(3)
		nI	6,986 ± 0,080	36,7 ± 6,7	8,8 ± 1,3	
	h	nR	6,937 ± 0,066	37,7 ± 13,7	8,1 ± 1,0	(3)
		nI	6,815 ± 0,060	31,7 ± 5,1	6,4 ± 0,2	

e) Wie Tab. 15 zeigt, sinkt trotz Isotonizität der Infusionslösung die Natriumkonzentration deutlich ab. Daß nach hypertoner Lösung das Serumnatrium stark ansteigt, entspricht den Erwartungen, denn in diesen Fällen wurde ausschließlich 3,8 %iges NaCl zur Infusion verwendet.

f) Die Serumosmolarität nimmt, wie in Tab. 15 wiedergegeben, nach isotoner Infusionslösung um Werte von 5,4 (Gruppe II) bis 15,1 mosm/l (Gruppe III) ab. Hingegen erhöht sich die Osmolarität nach Infusion hypertoner Lösungen erwartungsgemäß beachtlich, jedoch bestehen hier keine gruppenspezifischen Unterschiede.

g) Während in Gruppe I keine Veränderungen der Kaliumkonzentration nach Infusion zu beobachten sind, kommt es in Gruppe II nach Infusion hypertoner und in Gruppe III nach iso- und hypertoner Lösungen zu einem Absinken der nach Reinfusion des Reservoirblutes deutlich erhöhten Kaliumwerte (Tab. 15).

h) Die Aktivität der LDH erhöht sich, wie Tab. 16 erkennen läßt, um etwa das 1,5-fache des Wertes nach Reinfusion des Reservoirblutes, wobei Werte von 767 mU/ml (Gruppe I) bis 2911 mU/ml (Gruppe III) erreicht werden. Ein der LDH paralleles Verhalten zeigen die Transaminasen. Auch hier treten nach Infusion durchwegs Anstiege der Enzymaktivität ein. Die Konzentrationswerte der SGOT nach Infusion bewegen sich zwischen 78 mU/ml (Gruppe I) und 847 mU/ml (Gruppe III). Diese Werte entsprechen einer Zunahme um das 1,2 bis 2-fache des Wertes nach Reinfusion. Die Konzentration der SGPT ist meist niederer als die der SGOT. Sie erreicht nach Infusion durch Zunahmen um 50 - 100 % des Wertes nach Reinfusion Beträge zwischen 60 mU/ml (Gruppe II) und 225 mU/ml (Gruppe III).

Tabelle 15:

Veränderungen der Serumelektrolyte Natrium und Kalium (Na^+ und K^+) und der Serumosmolarität (Osm) nach Reinfusion (nR) des entnommenen Blutes und nach Infusion (nI) isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (18 ml/kg Körpergewicht). Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

			Na^+	K^+	Osm	
			mval/l	mval/l	mosm/l	n
I	i	nR	149,2 ± 3,4	3,64 ± 0,93	346,5 ± 0,5	(3)
		nI	147,6 ± 4,4	3,54 ± 0,92	336,5 ± 5,5	
	h	nR	152,8 ± 0,6	3,78 ± 0,74	331,7 ± 8,7	(3)
		nI	169,5 ± 1,3	3,55 ± 0,42	354,7 ± 4,5	
II	i	nR	150,6 ± 4,1	5,00 ± 0,77	333,4 ± 8,5	(4)
		nI	147,7 ± 4,2	5,01 ± 1,37	328,0 ± 3,0	
	h	nR	152,0 ± 2,0	6,99 ± 2,04	358,0 ± 18,0	(2)
		nI	167,5 ± 0,5	5,63 ± 1,98	369,0 ± 12,0	
III	i	nR	152,8 ± 1,4	7,22 ± 1,20	345,3 ± 5,6	(3)
		nI	148,0 ± 4,0	6,26 ± 0,90	330,2 ± 1,8	
	h	nR	159,1 ± 2,6	7,32 ± 0,34	337,5 ± 8,1	(3)
		nI	171,3 ± 1,8	6,06 ± 0,53	357,2 ± 9,2	

Tabelle 16:

Veränderungen der Lactatdehydrogenase- (LDH) und der Transaminasenkonzentration (SGOT und SGPT) nach Reinfusion (nR) des entnommenen Blutes und nach Infusion (nI) isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (18 ml/kg Körpergewicht). Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

			LDH	SGOT	SGPT	
			mU/ml	mU/ml	mU/ml	n
I	i	nR	519,3 ± 348,7	55,1 ± 33,3	56,0 ± 38,4	(3)
		nI	767,8 ± 448,2	77,9 ± 35,5	82,7 ± 52,2	
	h	nR	446,9 ± 72,5	91,5 ± 37,0	58,2 ± 22,9	(3)
		nI	778,5 ± 183,6	132,6 ± 55,5	91,6 ± 38,2	
II	i	nR	976,3 ± 230,4	202,6 ± 102,4	121,3 ± 38,6	(4)
		nI	1606,4 ± 545,8	245,3 ± 156,2	234,7 ± 139,8	
	h	nR	649,6 ± 242,7	70,8 ± 28,4	34,8 ± 17,6	(2)
		nI	1004,6 ± 348,5	82,0 ± 39,6	60,4 ± 26,2	
III	i	nR	1691,7 ± 423,7	125,4 ± 45,5	154,6 ± 56,8	(3)
		nI	2911,8 ± 651,3	265,5 ± 49,4	225,9 ± 42,4	
	h	nR	1026,7 ± 230,5	461,9 ± 232,1	186,3 ± 119,4	(3)
		nI	1971,8 ± 654,2	847,4 ± 645,3	157,1 ± 42,8	

4. Überlebensrate und Überlebenszeit bei Infusionsvolumina von 18 ml/kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom uptake

Lediglich in Gruppe I nach Infusion isotoner Lösung überlebten zwei der drei Versuchstiere. Alle anderen Tiere der einzelnen Versuchsgruppen überlebten nicht (Tab. 17). Die Überlebenszeit läßt nach hypertoner Infusionslösung in allen Gruppen immerhin eine Verdoppelung gegenüber isotoner Lösung erkennen. Eine geringe Signifikanz dieses Unterschiedes ist jedoch nur in Gruppe I gegeben ($p < 0,05$). In Gruppe II ($p < 0,4$) und III ($p < 0,6$) verhindern die großen Streubreiten der Einzelwerte eine eindeutige Signifikanz der Unterschiede.

Tabelle 17:

Überlebensquoten nach einer dreistündigen hypovolämischen Hypotonie von 40 mm Hg, der Reinfusion des nach spontaner Blutrücknahme (uptake) im Reservoir verbliebenen Blutes und der Infusion isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (18 ml/kg Körpergewicht).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

Gruppe	Infusion	Anzahl der Versuche	Überlebensrate		Überlebenszeit
			n	%	Std.
I	i	3	2	66,7	9,8
	h	3	0	0	30,0 ± 4,0
II	i	4	0	0	9,6 ± 2,5
	h	2	0	0	16,1 ± 5,9
III	i	3	0	0	3,3 ± 3,3
	h	3	0	0	8,8 ± 1,9

Signifikanz der Überlebenszeiten zwischen isotonen und hypertonen Infusionslösungen:

I: $p < 0,05$ II: $p < 0,4$ III: $p < 0,6$

5. Verhalten des "interstitiellen" Druckes nach Infusion iso- bzw. hypertoner Lösungen

Die nach Reinfusion des Reservoirblutes noch erniedrigten Werte des "interstitiellen" Druckes von -5,2 bzw. -3,3 mm Hg erfahren 10 Minuten nach Infusionsende eine Zunahme bis zur Höhe der Ausgangswerte (Tab. 18). Erst eine Stunde nach Infusionsende zeigt sich ein Unterschied zwischen iso- und hypertoner Infusionslösung: Isotone Lösung führt zu einer weiteren Zunahme des "interstitiellen" Druckes auf -1,0 mm Hg und hypertone Lösungen zu einem leichten Abfall auf -2,3 mm Hg. Eine Signifikanz der Veränderungen 1 Stunde nach Infusion iso- bzw. hypertoner Lösungen ist nicht festzustellen ($p < 0,2$ bzw. $p < 0,5$).

Tabelle 18:

Veränderungen des "interstitiellen" Druckes (p_{int}) nach Reinfusion (nR) des nach spontaner Blutrücknahme (uptake) im Reservoir verbliebenen Blutes und 10 Minuten (nI) und 1 Stunde (nI_1) nach Ende der Infusion isotoner (i) bzw. hypertoner (h) Lösungen (18 ml/kg Körpergewicht).
Gruppeneinteilung siehe Legende Tab. 1.

		nR	nI	nI_1	n
p_{int} (mm Hg)	i+	-5,2 ± 2,5	-2,0 ± 1,0	-1,0 ± 0,4	(3)
	h+	-3,3 ± 0,9	-1,9 ± 0,7	-2,3 ± 0,8	(8)

+ Signifikanz: nR - nI_1: i: $p < 0,2$ h: $p < 0,5$

III. Pathologisch-morphologische Veränderungen im hämorrhagischen Schock

Die makroskopischen pathologisch-morphologischen Veränderungen des Gastrointestinaltraktes der verstorbenen Tiere sind in Tab. 19 wiedergegeben. Es handelte sich hierbei um disseminiert auftretende, petechiale Blutungen und kleinflächige, nicht konfluierende Hämorrhagien der Mucosa, die häufig in ihrer Ausdehnung zur flächenhaften hämorrhagischen Darmnekrose übergingen.

Eine Beteiligung des Magens ist in allen drei Gruppen festzustellen. Über punktförmige bis kleinflächige Hämorrhagien gingen die Mucosaschäden jedoch nicht hinaus.

Am häufigsten und schwersten betroffen war das Duodenum. Kontinuierlich seltener und geringer in Mitleidenschaft gezogen waren die absteigenden Darmabschnitte, wohingegen die Schwere und die Häufigkeit der hämorrhagischen Infarzierungen von Gruppe I nach Gruppe III zunahmen.

Ein Ascites unterschiedlicher Ausprägung war lediglich in Gruppe II in 27 % und in Gruppe III in 17 % der Fälle zu beobachten. In der Regel fand sich bei Tieren mit klein- bis großflächigen Hämorrhagien ein blutig-seröses Exsudat im Darmlumen, das zum Teil schon während der Hypotoniephase rectal abging.

Eine Pankreasbeteiligung in Form von kleinen hämorrhagischen Infarkten war in allen drei Gruppen in etwa 1/4 der Fälle festzustellen.

Tabelle 19:

Pathologisch-morphologische Veränderungen des Intestinums (unterteilt in punktförmige (pI), kleinflächige (kI) und großflächige (gI) hämorrhagische Infarkte) nach dreistündiger hypovolämischer Hypotonie, Reinfusion des Reservoirblutes und Infusion iso- bzw. hypertoner Lösungen. Die Pankreasbefunde stellen hämorrhagische Infarkte unterschiedlicher Ausdehnung dar. Wiedergegeben sind die positiven Fälle in % von n.

		I	II	III
		n = 6	n = 11	n = 17
Magen	pI	50,0	35,4	52,9
	kI	0	27,2	17,6
	gI	0	0	0
Duodenum	pI	50,0	9,0	0
	kI	16,7	35,4	5,8
	gI	33,3	35,4	82,3
Jejunum	pI	66,7	0	0
	kI	0	27,2	5,8
	gI	33,3	27,2	64,7
Ileum	pI	50,0	18,1	0
	kI	0	18,1	5,8
	gI	0	27,2	64,7
Dickdarm	pI	0	9,0	0
	kI	16,6	0	0
	gI	0	9,0	29,4
Ascites		0	27,2	17,6
Pankreas		33,3	18,1	29,4

D. DISKUSSION

I. Der hämorrhagische Schock beim Hund

1. Gebräuchliche Modelle in der Literatur

a) Das Reservoirmodell

In Tab. 20 ist das eigene Versuchsmodell den in der Literatur gebräuchlichen gegenübergestellt.

Eine von WIGGERS et al. (123) angegebene Methode zur Erzeugung eines hämorrhagischen Schocks bedient sich des arteriellen Mitteldruckes als konstantem Parameter. Durch rasche Entblutung aus einer A. femoralis in ein graduiertes Reservoir wurde eine "mäßige" Hypotension von 50 mm Hg erreicht und diese über 90 Minuten konstant gehalten. Dieser Periode folgte durch weitere vorsichtige Entblutung eine "drastische" Hypotension von 30 mm Hg, die für 45 Minuten beibehalten wurde. Nach der insgesamt 135 Minuten dauernden Hypotonie wurde das gesamte entzogene Blut i. v. reinfundiert.

GLASSER et al. (42), FELL (37) und KIM et al. (56) modifizierten dieses häufig angewandte Modell unter Beibehaltung des Reservoirverfahrens und des arteriellen Mitteldruckes als konstanten Parameter. Sie verzichteten z. T. auf die intermittierend herbeigeführte Hypotension, ließen die Verbindung im Entblutungssystem zwischen Reservoir und Organismus während der hypotonen Periode offen und reinfundierten das Reservoirblut, nachdem eine definierte Menge des maximal abgegebenen Blutes vom Versuchstier spontan zurückgenommen worden war (uptake).

Andere Autoren halten nicht den arteriellen Mitteldruck konstant, sondern entziehen dem Tier einen bestimmten Teil des vorher gemessenen Gesamtblutvolumens. So entnahmen ARIMOTO et al. (5) in stündlichen Intervallen 25, 23, 21, 19 und 17 % des vorher bestimmten Blutvolumens und gaben das entzogene Blut dem Tier 30 Minuten nach jeder Hämorrhagie wieder zurück.

Tabelle 20:

Gebräuchliche Modelle und ihre Ergebnisse, nach Angaben aus der Literatur.

Autor	Modell	Ergebnisse
WIGGERS et al. (1942)	50 mm Hg 90 min, 30 mm Hg 45 min, i. v. Reinfusion	Mortalität 100 %
GLASSER et al. (1948)	50 mm Hg 90 min, 30 mm Hg 45 min, i. a. Reinfusion	Reservoir 54,5 ml/kg, Mortalität: 1) 76 % 2) 24 %
KIM et al. (1970)	50 mm Hg, 20 % uptake, Reinfusion	Reservoir 38 bzw. 40 ml/kg, Mortalität: 53,3 %
ARIMOTO et al. (1945)	25-17 % Blutvol., 30 min, Reinfusion von 90 % d. Abnahme	p_{art} 1/2 Std. nach 25 % BV 79 mm Hg, Mortalität nach 25-17 % BV: 63 %
BÜCHERL (1964)	58,8 % Blutvol., Reinfusion n. 60 % uptake	p_{art} 40-45 mm Hg, Mortalität: 100 %
SCHLUETER et al. (1965)	40 % Blutvol., 10 min später 10 % Blutvol. gegen 0,9 % NaCl	Mortalität: 92 %
SWAN et al. (1959)	38,8 % Blutvol. 41,6 % Blutvol. 43,6 % Blutvol.	Mortalität: 20 % 50 % 80 %
EHRLICH et al. (1969)	42 % Blutvol.	p_{art} 31 mm Hg, Mortalität: 100 %
SCHMIDT et al. (1968)	40 mm Hg, einmaliger Entzug, Reinfusion	Reservoir 29,2 ml/kg Mortalität: > 90 %
Eigene Ergebnisse	40 mm Hg, 3 Std., Reinfusion, Gruppeneinteilung nach dem uptake	Reservoir 52,7 ml/kg, Mortalität: 61,1 % n. Infusion von 0,9 % NaCl

Das Prinzip eines konstanten Entzugs des vorher bestimmten Blutvolumens mit dem p_{art} als variablem Faktor findet sich in modifizierter Form bei BÜCHERL (23), SCHLUETER et al. (100) und WADDELL et al. (116). Diese Autoren erzeugten eine Hypovolämie durch eine, höchstens zwei Blutentnahmen und reinfundierten das Reservoirblut nach einer bestimmten Zeit (116) oder nach einem bestimmten Betrag spontan aus dem Reservoir zurückgeflossenen Blutes (23). Das gemessene Blutvolumen scheint bezüglich der Überlebensrate besser reproduzierbare Ergebnisse zu liefern als das auf der Basis des Körpergewichts berechnete Volumen (108).

b) Kliniknahe Modelle

Ein dem klinischen Schockgeschehen adäquateres Modell wurde von SCHMIDT und SCHMIER (101) entwickelt: Der arterielle Mitteldruck wird durch einmaligen Blutentzug mit einer Geschwindigkeit von 50 ml/min auf 40 mm Hg gesenkt und dann die Verbindung zum extrakorporalen Blutreservoir unterbrochen. Der arterielle Mitteldruck steigt in der Folgezeit spontan bis etwa 20 mm Hg unter den Ausgangsdruck und beginnt anschließend langsam abzufallen. Unterschreitet der arterielle Mitteldruck 60 % des maximal erreichten Wertes, wird das gesamte Reservoirblut reinfundiert.
Weitere Arbeiten unter Verwendung dieses Modells sind nicht bekannt.

WALCOTT (117) erzeugte in seinen Versuchen die Hypotonie ebenfalls durch einmaligen Blutentzug, benützte jedoch das Blutvolumen als konstanten Parameter. Den Tieren wurden durch die A. femoralis im Mittel 50 % ihres vorher bestimmten Blutvolumens entzogen. Das Gesamtblutvolumen wurde berechnet aus Plasmavolumen (bestimmt mit Evans blue T 1824) und Hämatokrit.

Eine Modifikation dieser Methode findet sich bei SWAN et al. (112) und EHRLICH et al. (35). Sie verwendeten vier Wochen zuvor splenectomierte Tiere und entzogen ihnen 35 bis 45 % bzw. 42 % des vorher bestimmten Blutvolumens.

2. Ergebnisse bei Anwendung verschiedener Modelle

Unter physiologischen Ausgangsbedingungen und ohne Prämedikation ist die Menge des abgegebenen Blutes im hämorrhagischen Schock abhängig von der Höhe des als konstanten Parameter gewählten arteriellen Mitteldruckes. GLASSER et al. (42) erreichten eine Blutabgabe von 49 bzw. 52 ml/kg Körpergewicht nach 90-minütiger Hypotonie von 50 mm Hg mit folgender Phase von 30 mm Hg über 45 Minuten. Die Überlebensrate der Tiere in dieser Versuchsreihe beträgt in einer frühen Serie 23 % und in einer später folgenden Serie 76 %. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Serien wird nicht gegeben. In einer neueren Arbeit erhalten KIM et al. (56) bei einem arteriellen Mitteldruck von 50 mm Hg bei Tieren, die den Versuch überleben (46,7 %) eine Blutabgabe ins Reservoir von 38 $\pm$ 5 ml/kg Körpergewicht, bei Tieren, die nicht überleben, 40 $\pm$ 6 ml/kg Körpergewicht. Der Unterschied dieser beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant.

Wird im hämorrhagischen Schock - ohne Prämedikation und unter physiologischen Ausgangsbedingungen - ein konstanter Teil des Gesamtblutvolumens entzogen, so ist der arterielle Mitteldruck von der Menge dieses entzogenen Blutes abhängig. Während ARIMOTO et al. (5) nach einem Entzug von 25 % des Blutvolumens 1/2 Stunde später noch einen arteriellen Mitteldruck von 79 mm Hg bestimmen können, mißt BÜCHERL (23) nach Reduzierung des intrakorporalen Blutvolumens auf 41,2 % der ursprünglichen Menge einen arteriellen Mitteldruck um 40 mm Hg. Diese Hypotonie mit einer Dauer von 205 Minuten überlebten die 10 Tiere der Versuchsgruppe lediglich um im Mittel 3,2 Stunden. Außer der Reinfusion des entzogenen Blutes blieben sie ohne Behandlung. WADDELL et al. (116) erreichen durch zweimaligen Entzug von je 20 % des Gesamtblutvolumens im Abstand von 20 Minuten lediglich einen Abfall des Mitteldruckes in der Aorta um 20 mm Hg auf 83 mm Hg.

Durch das Senken des arteriellen Mitteldruckes von 114 auf 40 mm Hg erhalten SCHMIDT und SCHMIER (101) ein extrakorporales Blutvolumen von 29,5 ml/kg

Körpergewicht. Das entspricht 38,8 % des Gesamtblutvolumens unter der Annahme, daß dieses Gesamtblutvolumen beim Hund 7,6 % des Körpergewichtes beträgt (76). Die hypovolämische Schockphase bis zur Reinfusion dauert im Durchschnitt 6 Stunden. Die Tiere überlebten im Mittel 5 1/4 Stunden, lediglich ein Tier lebte länger als 48 Stunden. Als makroskopische pathologisch-anatomische Befunde einiger verstorbener Tiere werden blutig-seröse Flüssigkeit im Abdomen oder im Darm und eine erhebliche Konstriktion der Milz erhoben (Vor- und Nachteile der bisher erwähnten Schockmodelle siehe I, 3).

Der einmalige Entzug von 42 % des zuvor bestimmten Blutvolumens läßt den systolischen arteriellen Druck splenectomierter Hunde auf 31 mm Hg absinken (35). SWAN et al. (112) haben an splenectomierten Hunden unter Pentobarbital-Narkose nachgewiesen, daß der Blutverlust bis 35 % des Blutvolumens überlebt wird, daß aber der Verlust von 43,6 % des Blutvolumens zu einer Mortalitätsrate von 80 % führt. Sie fanden eine Mortalität von 50 % bei einem Blutentzug von 41,6 % des Gesamtblutvolumens. Von der Bestimmung des Blutvolumens auf der Basis des Körpergewichts zur Standardisierung eines hämorrhagischen Schockmodells wird abgeraten (112).

3. Die Konsequenzen aus den Ergebnissen der verschiedenen Modelle

Als experimentelle Modelle erscheinen nur Versuchsanordnungen sinnvoll, die reproduzierbare Ergebnisse liefern und eine hohe Letalrate aufweisen, wenn positive therapeutische Einflüsse geprüft werden sollen (38, 102, 112, 125). Von den Reservoirmodellen mit konstantem arteriellen Mitteldruck (37, 39, 42, 56, 61, 124) oder konstantem Blutvolumenentzug (5, 23, 100, 116) werden diese Forderungen weitgehend erfüllt. Zur Prüfung therapeutischer Wirksamkeit bestimmter Pharmaka müßte jedoch ein minimaler Blutverlust von 43,6 % des Gesamtblutvolumens vorliegen. Diesem Wert entspricht eine Mortalität von 80 % (112). Beim Reservoirmodell mit konstantem arteriellen Mitteldruck führt eine 4 1/2 Stunden dauernde Hypovolämie bei einem Blutdruck von 35 bis 40 mm Hg mit folgender Reinfusion

des Reservoirblutes zu Mortalitätsraten von über 90 % (66). Diese hohen Mortalitätsraten scheinen notwendig, da nur ihre signifikante Verminderung als gültiges Kriterium für die protektive Wirksamkeit eines Therapeutikums angesehen werden kann.

Das kliniknahe Modell von SCHMIDT und SCHMIER (101) mit einer punktuellen Hypotonie (5 Minuten) von 40 mm Hg ist bezüglich des abgegebenen Blutvolumens (29,5 ml/kg Körpergewicht) nicht mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichbar (42, 66). Diese unterhalten in ihren Versuchsanordnungen die Hypotonie über mehrere Stunden und erzielen bei einem arteriellen Mitteldruck von 30 bis 50 mm Hg Blutabgaben von über 50 ml/kg Körpergewicht. LILLEHEI et al. (67) haben nachgewiesen, daß eine maximale Entblutung bei Einstellung auf einen arteriellen Mitteldruck von 35 mm Hg erst nach 60 Minuten erreicht ist. SCHMIDT und SCHMIER (101) führen somit wegen der unterschiedlichen Reaktion der einzelnen Tiere auf eine kurzzeitige Senkung des arteriellen Mitteldruckes einen weiteren variablen Parameter in ihr Schockmodell ein, da sie die zum Teil von der Zeit abhängigen Kompensationsmechanismen des Organismus nach Blutverlust unberücksichtigt lassen. Möglicherweise könnte die Tatsache, daß zwischen entzogener Blutmenge, Hypovolämiedauer und Überlebenszeit bei diesem Modell eines "normotonen hämorrhagischen Schocks" keine eindeutigen Beziehungen zu erkennen sind, darin ihre Erklärung finden.

Aus den gleichen Gründen dürfte ein einmaliger Blutentzug, wie SWAN et al. (112) und EHRLICH et al. (35) ihn vornahmen, wegen des verschieden großen Restvolumens im Organismus (102) zu keinen gut reproduzierbaren Ergebnissen führen.

4. Vor- und Nachteile des eigenen Schockmodells

Zur Durchführung der eigenen Versuche verwandten wir eine modifizierte Methode von FINE et al. (39) und LAMSON et al. (61). Das Versuchstier wurde innerhalb von 5 Minuten auf einen arteriellen Mitteldruck von 40 mm Hg in ein gra-

duiertes Vorratsgefäß entblutet. Nach 3 Stunden bei diesem konstant gehaltenen Druck erfolgte die Reinfusion des im Reservoir nach spontaner Blutrücknahme (uptake) noch vorhandenen Blutes. Die Gruppeneinteilung der Tiere wurde aufgrund des unterschiedlichen uptake (ml/kg) während der dreistündigen Hypotonie vorgenommen. Bei dieser Versuchsanordnung bleiben Höhe des arteriellen Mitteldruckes und Hypotoniedauer konstant. Wegen dieser langen hypotonen Phase (38, 67) zeigt das Blutvolumendefizit des Organismus gut reproduzierbare Ergebnisse (Tab. 1).

Die individuell unterschiedliche Ausgangssituation der Versuchstiere ist weitgehend abhängig vom Zustand des Kreislaufs, der Hydratation des Organismus und seiner Resistenz gegenüber dem gesamten Schockgeschehen. Da diese z. T. schwer bestimmbaren Größen den Verlauf des Schocks stark beeinflussen, scheint ein starres Schockschema, wie es z. B. für Beagle-Hunde angewendet werden kann, nicht gerechtfertigt. Durch die Gruppeneinteilung nach dem uptake wird der biologisch-konstitutionelle Zustand der Versuchstiere und ihr unterschiedliches Verhalten im hämorrhagischen Schock weitgehend berücksichtigt. Sie befinden sich trotz gleichen Versuchsablaufs nach drei Stunden in völlig verschieden weit fortgeschrittenen Schockstadien mit unterschiedlicher Ausprägung der Kreislaufinsuffizienz und anoxischen Zellschädigung. Diesen Verhaltensweisen entsprechen die je nach Gruppen verschiedenen Mortalitätsraten. Sie betragen trotz zusätzlicher Infusionstherapie in Gruppe I 26,1 %, in Gruppe II 55,0 % und in Gruppe III 100 %. Somit bestand die Möglichkeit, die Auswirkungen verschieden stark ausgeprägten Schockgeschehens auf den Organismus zu vergleichen und die therapeutische Wirksamkeit hypertoner Infusionslösungen in unterschiedlichen Schockstadien zu prüfen.

Als nachteilig erwies sich die Notwendigkeit umfangreicher Versuchsserien, um genügend große und in ihrer Anzahl vergleichbare Kollektive zu erhalten. Gegen eine durch die Gruppeneinteilung nach dem uptake (Gruppe I: 0 - 7,5 ml/kg, Gruppe II: 7,6 - 15,0 ml/kg, Gruppe III: $>$ 15,0 ml/kg) bedingte große Streubreite der Ergebnisse spricht die häufige statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede.

II. Spezielle Veränderungen beim Hund

1. Speziesspezifische Besonderheiten beim Hund und ihr Verhalten im hämorrhagischen Schock

a) Die Leberausflußsperre

An der Entstehung und Unterhaltung des hämorrhagischen Schocks muß aufgrund massiver pathologisch-morphologischer Veränderungen im Gastrointestinaltrakt verstorbener Tiere das Splanchnicusgebiet einen großen Anteil haben. Als Splanchnicusgebiet ist hämodynamisch das Versorgungsgebiet der Mesenterialarterien und des Truncus coeliacus ohne A. hep. comm. zu verstehen. Da der venöse Rückstrom aus diesem Gebiet hauptsächlich über das zwischengeschaltete Kapillarbett der Leber abfließt, läßt sich die Durchblutung des Splanchnicusgebietes auch durch Widerstandsveränderungen in diesem Kapillarsystem beeinflussen.

Der stärkste konstringierende Mechanismus im venösen Strömungsbereich des Splanchnicusgebietes wurde beim Hund gefunden. Er besteht in postsinusoidalen Sphinktern (57), bei deren Konstriktion im Schock eine Leberausflußsperre mit Rückwirkung auf die Darmdurchblutung resultiert (102). KAIHARA et al. (54) konnten nachweisen, daß sich der relative Strömungswiderstand im Splanchnicusgebiet einschließlich Leber während eines akuten hämorrhagischen Schocks (p_{art} = 40 mm Hg während 15 Minuten) geringfügig vermindert, sich aber während des irreversiblen Stadiums (p_{art} = 40 mm Hg während 2 bis 6 Stunden) mehr als verdoppelt. Der absolute Blutfluß im gleichen Strömungsgebiet ist im akuten Schock auf etwa 1/3 des Kontrollwertes reduziert, im irreversiblen Stadium beträgt er lediglich 1/5 (8,02 ml/min/kg Körpergewicht) des Ausgangswertes (41,57 ml/min/kg Körpergewicht). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch andere Autoren (14, 83). Dieser verminderte Leberdurchfluß konnte trotz eines erniedrigten relativen Widerstandes der A. hep. und ihrer prozentuell höheren Beteiligung am Herzzeitvolumen in beiden Stadien nicht kompensiert werden (54).

Tabelle 21:

Das Verhalten verschiedener Tiere im hämorrhagischen Schock, nach Angaben aus der Literatur.

Autor	Spezies	Kreislaufveränderungen
LILLEHEI et al. (1964)	Hund	Blutabgabe 62,5 % des BV, HZV-Abnahme um 80 %, Zunahme R_{periph} um max. 600 %.
COOK et al. (1968)	Hund	Blutabgabe 66 %, des BV, HZV-Abnahme um 75 %, Zunahme R_{periph} um max. 100 %.
WIGHAM et al. (1966)	Ratte	Blutabgabe 3,17 ml/100 g KG, p_{art} n. Reinfusion 85 mm Hg.
MESSMER (1968)	Ratte	Blutabgabe 3,03 ml/100 g KG, p_{art} n. Reinfusion 63 mm Hg.
MOSS et al. (1968)	Affe	Blutabgabe 41 ml/kg KG, HZV-Abnahme um 70 %, Zunahme $R_{vas\ pul}$ um 500 %.
SELKURT et al. (1960)	Affe	Blutabgabe 1-1,5 % des KG, vorübergehende Zunahme R_{mes}.
CHALMERS et al. (1967)	Kaninchen	Blutabgabe 26 % des BV, HZV-Abnahme um 30 %, Zunahme R_{periph} um max. 40 %.
NEUTZE et al. (1968)	Kaninchen	Blutabgabe 28 ml/kg KG, HZV-Abnahme um 56 %, Zunahme R_{periph} um 45 %.
DJOJOSUGITO et al. (1968)	Ente	Blutabgabe 13-15 % des BV, HZV-Abnahme um 25 %, Zunahme R_{periph} um max. 15 %.

Über den Einfluß der für Hunde typischen Leberausflußsperre auf die deletäre Darmnekrose nach irreversiblem Schock bestehen widersprüchliche Ansichten (68, 102).

Ein ähnlicher Mechanismus der Leberausflußsperre, jedoch geringeren Ausmaßes, wurde bei Ratte und Maus beobachtet (109, 121). Auch Kaninchen, Schwein und Ziege zeigen, wenn auch nur angedeutet, einen Rückstau des venösen Abstroms aus der Leber (70). Während bei Affen dieses Verhalten nicht beobachtet werden konnte (1, 102), wurde es beim Menschen wieder beschrieben (110).

Auf eine überraschend gute Korrelation zwischen Intensität der Sphinktermechanismen in der Leber verschiedener Spezies und dem Gehalt des Lebergewebes an Histamin weist MESSMFR (77) hin. Da Hypoxie und Acidose die Freisetzung von Histamin stimulieren und Histamininjektionen eine Leberausflußsperre auslösen (110), könnte dem Histamin möglicherweise bei der Entwicklung einer Leberausflußsperre im hämorrhagischen Schock eine führende Rolle zufallen.

Als Folge der nur beim Hund ausgeprägt vorliegenden Leberausflußsperre im Schock tritt ein Blutrückstau in den Lebersinusoiden auf, der sich auf die portale Strombahn überträgt, wo er die deletäre Wirkung der "schockspezifischen Vasomotion" (75) auf die Darmmucosa verstärkt. Hinzu kommt, daß der wegen des nachgeschalteten Kapillarbettes der Leber relativ hohe hydrostatische Kapillardruck im Mesenterialkreislauf und die besonders im Schock erhöhte Permeabilität für Protein in Darm und Leber (52) die Filtration von Blutplasma begünstigen und somit zum "splanchnic pooling" beitragen. Der Leberausflußsperre beim Hund darf daher ein wesentlicher Anteil an der Entwicklung der intramuralen Gewebehypoxie zugesprochen werden.

b) Die Konstriktion und Entspeicherung der Milz

Der Ansicht, daß es sich bei der ausgeprägten Konstriktion der Milz (4, 98, 101) und konsekutiv ihrer Fntspeicherung von Frythrozyten um ein speziesspezifisches Verhalten des Hundes handelt (38), stehen die Frgebnisse anderer Autoren entgegen.

Beim Hund wurde zwar im Schock bezüglich der Milz folgendes Verhalten beobachtet: Mit zunehmender Hypoxie kontrahieren sich die muskulären Trabekel bis zur Unkenntlichkeit der ursprünglichen Milzstruktur (81). FELL (37) betrachtet diesen Vorgang als Ursache für den Anstieg des Hämatokrits im Schock nicht splenectomierter Tiere gegenüber der Hämodilution und einem Abfall des Hämatokrits im Schock splenectomierter Hunde. KAIHARA et al. (54) messen im hämorrhagischen Schock beim Hund im Kapillarstrombett der Milz eine relative Widerstandszunahme um das 2,5 - 3-fache des Ausgangswertes. Der absolute Blutfluß durch dieses Gefäßsystem ist im akuten Stadium auf 20 % reduziert und nach Irreversibilität auf 5 % des Kontrollwertes. Die prozentuelle Beteiligung am Herzzeitvolumen ist im akuten Stadium des hämorrhagischen Schocks um 50 % vermindert und im irreversiblen Stadium um 85 %.

Jedoch wird, wenn auch aufgrund speziesspezifischer Differenzen bezüglich der strukturellen Organisation des Milzparenchyms, des Gefäßsystems und der Anwesenheit glatter Muskulatur in Milzkapsel und -trabekel, eine verschieden stark ausgeprägte Kontraktion der Milz auch bei anderen Spezies beobachtet. In der Kaninchenmilz konnte ZWEIFACH (127) im Verlaufe eines Schocks dilatierte Sinus beobachten, während NEUTZE et al. (87) 15 Minuten nach Blutverlust von über 50 % einen absoluten Blutfluß von nur 7,8 % des Ausgangswertes finden. Ratte und Maus zeigen im Schock eine Kontraktion der Milz bis zu einer Reduzierung auf 1/3 ihrer ursprünglichen Größe (127) und eine Erhöhung des intralienalen Gesamtströmungswiderstandes (99). Die Konstriktion der Milz und ihre Entspeicherung von Erythrozyten kann somit nicht unbedingt als speziesspezifische Reaktion des Hundes im hämorrhagischen Schock bezeichnet werden.

2. Hämodynamische Konsequenzen aus dem spezifischen Verhalten des Hundes im hämorrhagischen Schock

a) Verhalten des Kreislaufs

Allen im irreversiblen hämorrhagischen Schock verstorbenen Tieren gemeinsam war

die hämorrhagische Mucosanekrose vornehmlich des Dünndarms (Tab. 19). Die große Bedeutung dieser intestinalen Läsionen konnten LILLEHEI et al. (66) nachweisen: Bei Durchströmung der A. mes. sup. überlebten 90 % der Tiere gegenüber 6 % bei gleicher Versuchsanordnung ohne Durchströmung. Eine artifizielle Durchblutung anderer Organe (Leber, Gehirn) konnte Irreversibilität und Tod nicht verhindern, wenn auch die Überlebenszeiten teilweise verlängern.

Als Ursache dieser intestinalen Läsionen darf primär das im Schock verminderte Herzzeitvolumen und konsekutiv eine Minderdurchblutung, verbunden mit einer Einschränkung des Sauerstofftransports, angesehen werden. Übereinstimmend geben KAIHARA et al. (54) und BOUNOUS et al. (14) bei einem hypovolämischen Schock von 40 bis 60 mm Hg eine Reduktion der Durchblutung des Splanchnicusgebietes auf etwa 15 bis 20 % an. Die A. mes. sup. zeigt, verglichen mit anderen arteriellen Organgefäßen, die extremste Durchblutungsminderung (68).

Zwei Faktoren scheinen den Teilkreislauf des Splanchnicusgebietes zu diesem Verhalten zu prädestinieren: Die starke adrenerge Potenz mit überwiegender α-Aktivität (43) führt im Schock reflektorisch und durch Freisetzung großer Katecholaminmengen (40, 49) zu einer Konstriktion der prä- und postkapillären Sphinkter, sowie zu einer Eröffnung arterio-venöser Shunts besonders in Muscularis und Submucosa (31, 90) unter Umgehung der konstringierten Mucosakapillaren. Zum anderen ist infolge des relativ hohen Sauerstoffbedarfs des Splanchnicusgebietes (110) aufgrund der disproportionalen Neuverteilung des Blutstroms (88) mit einer Hypoxie der Mucosazellen zu rechnen. Differente Angaben hierüber in der Literatur (14, 103) dürften auf unterschiedliche Meßmethoden der Durchblutung und verschiedene Schockstadien zurückzuführen sein.

Die pathologisch-morphologischen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt bei Hunden nach Injektion von Toxinen gramnegativer Bakterien sind denen nach hämorrhagischem Schock äußerst ähnlich (66, 69, 75). Solche Befunde lassen einen auch in der Entstehung ähnlichen Mechanismus vermuten. In der Tat nimmt nach Injektion von Endotoxin der Strömungswiderstand der A. mes. stark zu, die Pfortaderdurchströmung sinkt und die Durchblutung der A. hep. reicht zur Kompensa-

tion der Mangeldurchblutung nicht aus (75, 103).

BASHOUR et al. (6) messen eine Reduktion der Lebergesamtdurchblutung 10 Minuten nach Endotoxininjektion auf 39 %, die zwar maximal bis 62 % drei Stunden nach Injektion ansteigt, dann jedoch wieder abzufallen beginnt. Als Erklärung für den Wiederanstieg der Lebergesamtdurchblutung wird die partielle Eröffnung der postsinusoidalen Sphinkter gegeben.

Portocavale Anastomosen zur Vermeidung intrahepatischer Sequestrierung von Systemblut und Blutrückstau in das portale Einzugsgebiet verhindern nicht die beim Hund typischen hämorrhagischen Mucosanekrosen (66). Die Leberausflußsperre kann lediglich als die Mucosahypoxie verstärkende Komponente, nicht als Ursache der speziesspezifisch ausgeprägten Darmhämorrhagien bezeichnet werden.

b) Verhalten des Flüssigkeitsvolumens

LILLEHEI et al. (66) bezeichnen die obligat präfinal auftretende Trias von Hämatokrit- und Plasmahämoglobinanstieg und gleichzeitiger Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens nach Reinfusion des Reservoirblutes als Vorboten der Irreversibilität des hämorrhagischen Schocks. Bei der Autopsie fand sich eine eindeutige Korrelation dieser Trias mit dem Auftreten der hämorrhagischen Mucosanekrose. Diese Angaben bezüglich des Hämatokritanstieges nach Reinfusion werden auch von anderen Autoren bestätigt (27, 37), über das Verhalten des Hämatokrits während der hypovolämischen Hypotonie wurden jedoch gegensätzliche Beobachtungen gemacht: Während splenectomierte Hunde eine eindeutige Hämodilution entwickeln (27, 35, 37, 53, 100), liegen von nicht splenectomierten Tieren widersprüchliche Angaben vor (27, 37, 67). In den eigenen Versuchen wurde nach dreistündiger Hypotonie von 40 mm Hg in allen drei Gruppen ein signifikanter Anstieg des Hkt beobachtet, was jedoch eine vorübergehende Hämodilution zu Beginn der Hämorrhagie nicht ausschließt. Eine Erklärung für eine früh einsetzende Hämokonzentration nicht splenectomierter Tiere trotz Einstroms extravasaler Flüssigkeit

könnte die für den Hund typische Autotransfusion roter Blutzellen aus der Milz sein. Hingegen dürfte in fortgeschrittenen Schockstadien das aufgrund der "schockspezifischen Vasomotion" (75) und einer von HOPKINS et al. (52) beobachteten Permeabilitätszunahme der Kapillaren für Protein speziell in Leber und Splanchnicusgebiet ins Gewebe filtrierte Plasma den Anstieg des Hämatokrits verursachen.

Die Hämodilution splenectomierter Tiere scheint sich durch den intravasalen Einstrom extrazellulärer Flüssigkeit aufgrund des verminderten effektiven Filtrationsdruckes in den Kapillaren während Hypotonie und zunächst gleichem kolloidosmotischen Druck im Schock erklären zu lassen. Nach ALLEN et al. (2) soll nach Verlust von 2/3 des Blutvolumens die kompensatorische Blutverdünnung aus dem Extravasalraum 10 % der Restblutmenge betragen. Die Abnahme interstitieller Flüssigkeit während fünfstündiger Hypotonie von 50 mm Hg wurde mit 17,9 bzw. 9,4 % angegeben (96).

Übereinstimmend mit diesen Befunden messen HOPKINSON et al. (53) und LADEGAARD-PEDERSEN (60) im hämorrhagischen Schock und ANAS et al. (3) im frühen Endotoxinschock nach einer von GUYTON (45) entwickelten Methode einen Abfall des negativen "interstitiellen" Druckes um 2 bis 3 mm Hg auf etwa - 4 bis - 7 mm Hg. Die eigenen Befunde stimmen mit diesen Ergebnissen gut überein: Der "interstitielle" Druck fällt von einem Ausgangswert von im Mittel -2,2 mm Hg im Verlaufe einer dreistündigen Hypotonie von 40 mm Hg auf -4,6 mm Hg.

SHIRES et al. (104) beschreiben einen Verlust der funktionellen extrazellulären Flüssigkeit - unproportional zur Abnahme des Blutvolumens - während eines Schocks nach dem Modell von WIGGERS et al. (123) bis zu maximal 43 %, gemessen mit radioaktivem Sulfat $S^{35}O_4$. Diese Angaben sind nicht unwidersprochen geblieben. Die Ergebnisse anderer Autoren reichen von 12,1 bzw. 5,5 % (105) bis zu keinem Flüssigkeitsverlust aus dem Fxtrazellulärraum (30, 105). Die differenten Befunde sind durch methodische Unterschiede, besonders in der Berücksichtigung der verlängerten Equilibrierungszeit im hypovolämischen Kreislauf und

des Blutflusses (in seiner Richtung abhängig von der Zeit) zwischen Versuchstier und offenem Reservoir bei Verwendung der Reservoirtechnik zu erklären.

Unseren Ergebnissen bei der Messung des "interstitiellen" Druckes käme die Annahme entgegen, daß im hämorrhagischen Schock nur geringe Volumina den Extrazellulärraum verlassen, da im physiologischen Meßbereich des "interstitiellen" Druckes bereits aus kleinen Flüssigkeitsverschiebungen gut meßbare Druckänderungen resultieren (44) und in den vorliegenden Versuchen der "interstitielle" Druck im Schock lediglich um 2,4 mm Hg abfiel.

Während BORDER (13) zur Erklärung des negativen "interstitiellen" Druckes Verhältnisse postuliert, in denen der mittlere hydrostatische Kapillardruck niederer ist als der effektive kolloidosmotische Druck der terminalen Strombahn, machen GUYTON et al. (44) trotz prozentuell höherem osmotischen Einstrom interstitieller Flüssigkeit in den Intravasalraum (72) den Lymphstrom für die Fntwicklung des negativen "interstitiellen" Druckes verantwortlich. Als Ursache für den Lymphabfluß betrachten sie physikalische Gewebebewegungen und die Pulsation arterieller Gefäße, unterstützt von einem bereits in peripheren Lymphgefäßen vorhandenen Klappenmechanismus. Andere Autoren sehen in aktiven rhythmischen Kontraktionen der Lymphgefäße die wichtigste Förderbewegung der Lymphe, die von Klappen am Rückfluß gehindert wird. Die Kontraktionen würden autonom, vor allem durch Erhöhung des Innendrucks ausgelöst und unterhalten (93). KIRSCH et al. (56a) messen bei Ratten in der Kapselflüssigkeit - bei Anwendung der GUYTON-Methode (45) zur Ermittlung des "interstitiellen" Druckes - eine gegenüber dem Plasma erniedrigte Eiweiß- und Elektrolytkonzentration und errechnen eine mittlere osmotische Druckdifferenz von 2,6 cm H_2O, die mit ihren tatsächlich gemessenen Drucken (Mittelwert -2,9 cm H_2O) weitgehend korreliert. Sie nehmen daher an, die negativen Kapselinnendrucke zwanglos auf osmotische Kräfte zurückführen zu können.

c) Verhalten des Säure-Basen-Haushaltes

Die erhöhte Ausgangs-O_2-Sättigungsdifferenz um 20 % in allen drei Gruppen dürfte auf die kreislaufdepressorische Nebenwirkung des verwendeten Narkotikums (Pentobarbital-Natrium) zurückzuführen sein (59), aus der eine erhöhte venöse Ausschöpfung des Sauerstoffs resultiert. Auf eine veränderte Ausgangslage zwischen den Gruppen kann jedoch aufgrund der relativ gleichen Werte nicht geschlossen werden.

Bemerkenswert dagegen ist die von Gruppe I nach III geringer werdende Extraktion des Sauerstoffs aus dem venösen Blut während der hypovolämischen Hypotonie. Nicht der Bedarf an Sauerstoff scheint somit der limitierende Faktor zu sein, sondern das Vermögen, ihn zu extrahieren. Der Grund dürfte in der vermutlich stärker ausgeprägten Störung der Mikrozirkulation und vermehrten Shuntdurchblutung in Gruppe III zu suchen sein. Diese Kurzschlußdurchblutung in der Submucosa konnte sowohl im Endotoxin- als auch im hämorrhagischen Schock nachgewiesen werden (88, 91). Die Mucosa wird weitgehend von der Blutversorgung ausgeschlossen und auch nach massiver Volumensubstitution kann die Durchblutung der einzelnen Darmwandabschnitte trotz Normalisierung der Durchblutung der A. mes. sup. stark vermindert sein.

Die Annahme, daß in Gruppe III die größte Sauerstoffschuld eingegangen wird, liegt nahe und sie wird erhärtet durch die Veränderung nach Reinfusion: Die größte AVD_{O_2} findet sich in Gruppe III und die Gruppenunterschiede sind signifikant. Nach CROWELL et al. (28) ist ein Gesamt-O_2-Defizit von 140 ml/kg stets letal. Andere Autoren geben bedeutend höhere Werte an (51, 97), wobei mit einer großen Variationsbreite des O_2-Defizits bei einem bestimmten Säure-Basen-Status zu rechnen ist (24).

Extrem niedere Werte des pH mit 6,867 wurden in Gruppe III erreicht. Der Ver-

such einer respiratorischen Kompensation dieser metabolischen Acidose spiegelt sich im erniedrigten pCO_2 und verminderten Bikarbonat wieder. Dabei scheint die Kompensation in Gruppe I mit dem niedersten pCO_2 noch am ehesten zu gelingen. Den Befunden von BERMAN et al. (12) und FIORICA et al. (40), die einen Anstieg des arteriellen pCO_2 sowohl im Edotoxinschock als auch im hämorrhagischen Schock beobachten, stehen die Ergebnisse anderer Autoren entgegen (27, 55, 56, 126). ARIMOTO et al. (5) messen dem CO_2-Gehalt des arteriellen Plasmas soviel Gewicht hinsichtlich prognostischer Aussagekraft bei, daß sie aus maximal erreichtem arteriellen Mitteldruck 30 Minuten nach Entzug von 25 % des gemessenen Blutvolumens und Plasma-CO_2-Gehalt zum gleichen Zeitpunkt das Produkt "Factor of Probability of Survival" bilden. Abgesehen von einer großen Streuung der Einzelwerte - Überlebenszeiten zwischen 3 und 48 Stunden bei gleichem Faktor - ergeben auch Kollektiv-Vergleiche Abweichungen in den mittleren Überlebenszeiten von 45 % trotz gleichen Faktors.

Seine Ursache dürfte der Abfall des arteriellen pH in der hypoxiebedingten Anhäufung saurer Metabolite haben, aus dessen Konzentrationsänderungen BRODER et al. (20) und WEIL et al. (120) prognostische Schlüsse auf die Überlebenswahrscheinlichkeit beim Menschen ziehen. Die exzessive Zunahme der H^+-Ionen-Konzentration dürfte auf die im Schock eingeschränkten renalen (34, 58, 93) und pulmonalen (55, 126) Kompensationsmechanismen und die aufgrund des Blutverlustes verminderte Pufferkapazität zurückzuführen sein.

Als Folgen des intra- und extrazellulär erniedrigten pH resultieren unter anderem eine erhöhte Freisetzung vasoaktiver Katecholamine (40, 119) und eine Reaktivitätsänderung der Gefäßmuskulatur (85). Bemerkenswert ist der offensichtlich antagonistische Charakter dieser beiden Folgeerscheinungen einer pH-Erniedrigung: Während die Katecholamine vermehrt freigesetzt werden, wird ihre Wirksamkeit durch die erhöhte H^+-Ionen-Konzentration reduziert, woraus im Splanchnicusgebiet eine Dilatation der primär konstringierten präkapillären Sphinkter bei persistierender postkapillärer Venenkonstriktion resultiert.

BERGENTZ und BRIEF (9) weisen nach, daß die alleinige Korrektur der Acidose im hämorrhagischen Schock mit Tris-Puffer die pathologisch-morphologischen Veränderungen in Leber und Dünndarm nur geringfügig verändern kann. Auch BAUE et al. (7) erreichen bei der Behandlung der metabolischen Acidose mit hypertonem Bikarbonat nur eine geringe Verbesserung der Zirkulationsstörungen. Es wird vorgeschlagen, erst nach Abfall des pH unter 7,2 therapeutisch einzuschreiten (4), da sich eine mäßige metabolische Acidose (pH ~ 7,28) durchaus stimulierend auf die cardiovasculäre Funktion auswirken kann. Die nächstliegende Aufgabe in der Behandlung des hämorrhagischen Schocks darf somit nicht in der Korrektur der Acidose gesehen werden, sondern in der Behebung ihrer Ursachen, der gestörten Zirkulation, die in der Regel nach Normalisierung zu einer Selbstkorrektur der Acidose führt.

d) Verhalten der Elektrolyte

Die Abnahme der Natriumkonzentration im Verlaufe des hämorrhagischen Schocks, wie sie von BROOKS et al. (22) und DILLON et al. (32) berichtet wird, konnte nur in Gruppe I bestätigt werden. Beide Autoren verwenden eine vergleichsweise mäßige Form der hypovolämischen Hypotonie: Der arterielle Mitteldruck wird über 90 Minuten bei 60 mm Hg (22) bzw. über 90 Minuten bei 75 mm Hg mit anschließender Hypotonie von 30 mm Hg über 60 Minuten gehalten (32).

Bei der vorliegenden Form des hämorrhagischen Schocks von 40 mm Hg über 180 Minuten nach rascher Entblutung (5 Minuten) dürfte die Zellzerstörung größere Ausmaße erreichen und das intrazelluläre Natrium, das mit 10 mval/kg Zellwasser angegeben wird (71), zur Erhöhung der Serumnatriumkonzentration, wie sie in Gruppe II und III beobachtet wurde, beitragen. Auch BOUNOUS et al. (118) beobachten an einem vergleichbaren Modell (35-40 mm Hg, 4 1/2 Stunden) keinen Abfall der Serumnatriumkonzentration.

Die Zunahme der Kaliumkonzentration im Serum war während der Hämorrhagie in

allen drei Gruppen signifikant ($p < 0,001$). Ähnliche Befunde werden auch von anderen Autoren mitgeteilt (22, 32) und übereinstimmend damit die Beobachtung von HAGBERG et al. (46) über einen Kaliumverlust um über 25 % in der Skelettmuskelzelle nach hämorrhagischem Schock. Daß der Elektrolytspiegel im Blut bei im Schock vorliegender gestörter Mikrozirkulation nur ein ungefähres Bild der aktuellen Situation im peripheren Gewebe gibt, konnte HALJAMÄE (47) durch direkte Messungen in Gewebeproben nachweisen. Als indirekte Bestätigung dieser "versteckten Änderung" (47) kann das sogenannte "wash-out-Phänomen" (Ausspülung von Elektrolyten und Enzymen aus geschädigten oder zerstörten Gewebezellen in die Blutbahn nach Normalisierung der Mikrozirkulation) betrachtet werden.

Als ursächlich für den Anstieg der Serumkaliumkonzentration darf die progrediente Störung der Permeabilitätseigenschaften hypoxischer Zellen und ihrer Membranen bis zu völligem Zelluntergang angesehen werden.

Aus der Konzentrationserhöhung des Serumkaliums resultieren Schädigungen der Myocardfunktion (64), eine Widerstandsverminderung peripherer Gefäße (65, 113) und, wie an der Ratte beobachtet wurde (30), eine Widerstandserhöhung der Pulmonalgefäße.

Angesichts der hohen Serumkaliumwerte nach hämorrhagischem Schock und ihren Auswirkungen auf Herz und Kreislauf dürfte die Indikation zur Infusion von Vollblutkonserven mit ihren erhöhten Kaliumspiegeln, abgesehen von der Gefahr der Serumhepatitis, sehr streng zu stellen sein.

e) Enzymveränderungen als Parameter der Gewebeschädigung

Eine ausgeprägte Konzentrationssteigerung intrazellulärer Enzyme ist im Serum hypovolämischer Tiere festzustellen. In den vorliegenden Versuchen betragen die Erhöhungen während der Hypotonie das 10-30-fache (LDH), das 6-20-fache (SGOT)

und das 4-13-fache (SGPT). Nach Reinfusion des Reservoirblutes nimmt die Aktivität der Enzyme weiter zu und die LDH zeigt zu diesem Zeitpunkt signifikante gruppenspezifische Unterschiede (die Gruppeneinteilung wurde nach dem uptake während der hypotonen Phase vorgenommen). Ähnliche Befunde werden von verschiedenen Autoren beim Hund (15, 115) und beim Menschen (21, 106) mitgeteilt.

Aufgrund der physiologischen Lokalisation dieser Enzyme und ihrer Konzentrationsänderung im Serum nach hämorrhagischem Schock darf auf eine massive Zellmembranschädigung mit Untergang der Zelle geschlossen werden. Da es sich bei der GPT um ein unilokuläres (nur im Cytoplasma), bei der GOT jedoch um ein bilokuläres (in Cytoplasma und Mitochondrien) Enzym handelt, muß das relative Überwiegen der SGOT-Aktivität, wie sie in den vorliegenden Versuchen stets beobachtet wurde, mit einer sehr schweren Zellschädigung erklärt werden. Bei geringerem Schaden unter Verschonung der Mitochondrienmembran würde die SGPT die höhere Aktivität aufweisen.

Die hohe absolute Konzentration der weitgehend leberspezifischen GPT weist auf eine ausgedehnte Leberzellnekrose hin. Dagegen tragen zur Erhöhung der LDH-Konzentration verschiedene Organgebiete gleichermaßen bei, wie VESELL et al. (115) im venösen Leber-, Nieren- und Femoralblut nachweisen konnten. Für die GOT-Aktivität gilt ein ähnliches Verhalten: Nach schwerer Anoxie war ihre Konzentration in Homogenaten von Skelettmuskel, Niere, Leber und Herzmuskel jeweils merklich reduziert (73).

Die Werte der organunspezifischen, cytoplasmatischen LDH zeigen ebenso wie die Kaliumkonzentration und umgekehrt proportional das pH nach der Reinfusion eine sehr gute Korrelation zur Überlebensrate unabhängig von der anschließenden Infusion.

Aus diesen drei Parametern wurde daher der Quotient $\frac{LDH \cdot K^+}{pH}$ gebildet, um eine diagnostische Handhabe mit prognostischem Charakter für die Schwere der Zellschädigung auf einer breiteren Basis von Befunden zu erhalten. Die bei je-

der Schockbehandlung gemessenen pH- und Kaliumwerte und die leichte Bestimmbarkeit der Serum-LDH lassen diesen Quotienten nach entsprechender Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen für eine klinische Verwendung geeignet erscheinen. Die nahezu lineare Korrelation (r = 0,99) dieses Quotienten mit der Überlebensrate ist aus Abb. 7 ersichtlich.

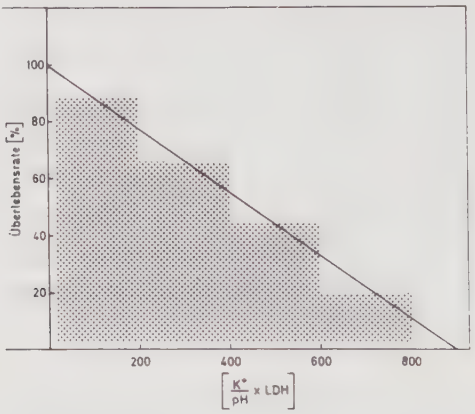

Abbildung 7:

Effektive Überlebensrate (in %) in Abhängigkeit vom Quotienten $\frac{K^+}{pH} \cdot$ LDH. Der Quotient ist aus den Werten nach Reinfusion des Reservoirblutes gebildet (n = 60).

Beträgt der Quotient 210 ($\sim$ 250), so ist mit einer Mortalitätsrate von 25 % zu rechnen. Bei einem Quotienten von 440 ($\sim$ 500) sterben 50 % der Tiere und kein Tier überlebt einen Zustand mit einem Quotienten über 900 ($\sim$ 1000). Der Quotient $\frac{LDH \cdot K^+}{pH}$ stellt somit ein sicheres Prognostikum für die Beurteilung eines Schockverlaufs hinsichtlich der Überlebenschancen dar. Eine Einschränkung der Aussagekraft erfährt dieses Vorgehen lediglich durch die nach Reinfusion in den vorliegenden Versuchen erfolgte Infusion iso- bzw. hypertoner Lösungen.

f) Pathologische Veränderungen im Gastrointestinaltrakt

Nach schweren Schockzuständen sind die pathologisch-morphologischen Veränderungen des Gastrointestinaltraktes nur hinsichtlich ihrer Intensität verschieden (Tab. 19). Es handelt sich in allen Fällen um eine disseminiert petechiale bis flächenhaft auftretende hämorrhagische Mucosanekrose mit aufgelösten Zottenstrukturen und gestauten submucösen Gefäßen. Das Maximum dieser Veränderungen weist in der Regel der obere Dünndarm auf (66, 102). Werden diese Befunde nicht erhoben, so liegt meist eine nur milde Form hämorrhagischen Schocks vor (35).

Verschiedene Faktoren dürften für die Genese dieser pathologischen Veränderungen verantwortlich sein: Schwerer Blutverlust führt generell über eine Verminderung des Herzminutenvolumens zu eingeschränktem Sauerstofftransport mit konsekutiver "sympathico-adrenerger Reaktion" (124), d. h. mit allgemeiner Vasokonstriktion und Freisetzung großer Mengen von Katecholaminen (95), was besonders die Versorgungsgebiete mit der stärksten α-Aktivität, Haut, Niere und Splanchnicusgebiet betrifft (43, 75).

Außer der Konstriktion prä- und postkapillärer Sphinkter in der Mucosa kommt es zu einer Eröffnung arterio-venöser Anastomosen in der Submucosa (88) und als Folge beider Mechanismen zu einer Umverteilung der normalen Durchblutung unter weitgehendem Ausschluß der Mucosa. Daraus resultiert eine energetische und osmotische Schädigung der Mucosazellen (16, 17) und aufgrund der entstehenden Acidose eine Änderung der Gefäßreaktivität, die eine Dilatation präkapillärer Sphinkter bei sistierender postkapillärer Konstriktion zur Folge hat. Der erneute arterielle Einstrom führt zu einem Blutstau im Kapillarbett, zu einem Austritt intravasaler Flüssigkeit ins Interstitium und zur Entwicklung intramuraler Hämorrhagien.

Die hypoxische Schädigung der Mucosazellen verursacht durch das Zusammenbrechen der aktiv aufrechterhaltenen "Darmmucinschranke" einen Austritt lysosomaler

Enzyme (vgl. Tab. 5, 6, 7, 11, 16) durch die infolge Hypoxie und Acidose durchlässige Lysosomenmembran (114) und ein Eindringen proteolytischer Fermente aus dem Darmlumen in das Mucosaepithel.

Durch Ausschaltung der proteolytischen Fermente gelang es BOUNOUS et al. (15, 16), die hämorrhagische Mucosanekrose zu verhindern und die Überlebenszeit bzw. Überlebensrate zu steigern.

Eine Umgehung der für den Hund spezifischen Leberausflußsperre dagegen führte nicht zu einer Vermeidung hämorrhagischer Darmnekrosen (68). Da bei überwiegend Pflanzen fressenden Tieren wie Schaf (48) und Affe (102) im hämorrhagischen Schock keine oder nur geringgradige hämorrhagische Mucosanekrosen beobachtet wurden, liegt der Schluß nahe, daß nicht die Leberausflußsperre für die beim Hund so ausgeprägte hämorrhagische Darmnekrose verantwortlich zu machen ist, sondern die bei überwiegend Fleisch fressenden Tieren vermehrt im Darmlumen vorhandenen proteolytischen Fermente, auf der Grundlage einer - durch die stark eingeschränkte Darmdurchblutung - geschwächten Mucinschranke.

III. Beeinflussbarkeit des Schockverlaufs durch Kristalloide

1. Isotone NaCl-Lösung

Die Infusion isotoner NaCl-Lösung nach dreistündiger Hypotonie von 40 mm Hg und Reinfusion des Reservoirblutes führt überwiegend, wie aus dem geringfügigen Abfall des Hämatokrit (Tab. 8 und 13) und dem Anstieg des interstitiellen Druckes (Tab. 18) geschlossen werden kann, zu einer Expansion des Extrazellulärraumes. Ähnliche Befunde bei Infusion vergleichbarer Volumina isotoner Kristalloidlösung werden von BERGENTZ et al. (9) und BAUE et al. (7) mitgeteilt. MESSMER (79) und LANGE (62) konnten nach Infusion 0,9 %iger NaCl-Lösung weder bei normaler noch nach reduzierter Ausgangsdurchblutung (durch zweistündige Hämorrhagie von 40 mm Hg) eine nennenswerte Steigerung der absoluten mesenterialen Durchblutung feststellen.

Nach hämorrhagischem Schock und Infusion isotoner NaCl-Lösung verstorbene Tiere wiesen in den vorliegenden Versuchen die für den Hund typischen hämorrhagischen Mucosanekrosen mit blutig-serösem Exsudat im Darmlumen auf. Die mittleren Überlebensraten und Überlebenszeiten lassen aufgrund der kleinen Kollektive keine eindeutige Stellungnahme zu.

2. Hypertone Kristalloide

Trotz erhöhtem Intravasalvolumen nach Infusion hypertoner Kristalloidlösungen wird der arterielle Mitteldruck eindeutig stärker gesenkt - besonders nach 18 ml/kg Infusionslösung - als nach Infusion isotoner Lösung. Neben einem Abfall des Herzzeitvolumens ist daher an eine erhebliche Vasodilatation zu denken, die auch die Ursache für den Abfall des Strömungswiderstandes sein dürfte, wie READ et al. (92) und WALCOTT et al. (118) ihn am systemischen Kreislauf, FROHLICH (41) an der Brachialarterie, MESSMER (79) an der A. mes. sup. und OVERBECK et al. (89) an den Unterarmgefäßen beim Menschen beobachteten.

Gegen eine Kontraktilitätsschädigung des Myocards und somit eine Herzzeitvolumen-Verminderung als Ursache des Blutdruckabfalls, wie MUIRHEAD et al. (84) sie diskutieren, spricht die verhältnismäßig niedere Osmolarität von 1200 mosm/l der verwendeten Infusionslösungen, was auch andere Autoren bestätigen (8, 41). Zur Erklärung der veränderten Gefäßreaktivität nach Infusion hypertoner Lösungen ließen sich die Befunde von LASSER et al. (61) verwenden, die periphere "Osmorezeptoren" im arteriellen Kreislaufschenkel mit sympathischen Efferenzen diskutieren. Da jedoch bei intravenöser Infusion trotz osmolarer Konzentrationsänderungen im Empfindlichkeitsbereich der beschriebenen "Osmorezeptoren" kein akuter Abfall des arteriellen Blutdrucks festzustellen war (75), ist auf eine nur unwesentliche Beteiligung der "Osmorezeptoren" an der Vasodilatation zu schließen.

Alle anderen beobachteten Veränderungen, besonders der Blutgase und Elektrolyte, lassen sich zwanglos aus dem osmotischen Verdünnungseffekt hypertoner Lösungen

Tabelle 22:

Die Infusion hypertoner Lösungen im bzw. nach hämorrhagischem Schock, nach Angaben aus der Literatur.

Autor	Infusion	Überlebensrate bzw. Kreislaufveränderungen
BROOKS et al.[+] (1963)	2,74 % Bicarbonat 1,84 % NaCl 10 % Glucose	71,4 % 100 % 33,3 %
BÜCHERL[+] (1964)	1,8 % NaCl	10 %
BERGENTZ et al.[+] (1965)	1,8 % NaCl	Erhöhung von Blutdruck und Blutfluß
REINERT[++] (1966)	1,8 % NaCl 10 % NaCl	83,3 % 40 %
BAUE et al.[+] (1967)	7,5 % Bicarbonat 5,2 % NaCl 30 % Dextrose 15 % LMWD	Erniedrigung des peripheren Widerstandes, Erhöhung von HZV und p_{art}.
MESSMER[++] (1968)	1,8 % NaCl 3,8 % NaCl 20 % Mannit 20 % Sorbit + Rheomacrod. 10 % 21,6 % Glucose	60 % 100 % 70 % 90 % 100 %
MONAFO et al.[++] (1969)	hypertone NaCl-Lactat-Lösung 1,8 % NaCl 5 % Glucose LMWD	83 % 76 % 50 % 48 %
LANGE[+] (1969)	20 % Sorbit + Rheomacrod. 10 % 20 % Mannit 3,8 % NaCl	120 ml/kg 60 ml/kg 40 ml/kg absolute Gesamtsteigerung der Mesenterialdurchblutung
Eigene Versuche[+]	3,8 % NaCl 20 % Mannit 20 % Sorbit + Rheomacrod. 10 %	 46,6 %

Versuche an: + = Hund; ++ = Ratte

erklären. Erkenntlich ist die Hämodilution am deutlichsten an der Abnahme des Hämatokrits, die mit etwa 4 % nach 7,5 ml/kg und mit etwa 9 % nach 18,0 ml/kg Infusionslösung das 4-fache der Abnahme nach Infusion isotoner Lösung beträgt. Therapeutisch erwünscht ist diese Reduzierung des Hämatokrits wegen der stärkeren Näherung an den für die relative O_2-Transportkapazität optimalen Hämatokrit von 34 % (29) bzw. 30 % (51).

Der intravasale Einstrom interstitieller Flüssigkeit entlang des osmotischen Gradienten mit konsekutiver Hämodilution läßt sich an der Verminderung des "interstitiellen" Druckes erkennen, wie in den vorliegenden Versuchen gezeigt werden konnte. Besonders im Kapillargebiet des Darmes dürfte der Flüssigkeitsentzug aus dem Interstitium auch zur Verminderung oder Beseitigung kapillarkomprimierender Ödeme führen, die sich infolge Hypoxie entwickeln (36).

Aus einer Auflösung von Erythrozyten- und Thrombozytenaggregaten, wie sie im Schock beobachtet werden (11, 18), und dem Entzug von Wasser aus acidotisch gequollenen Erythrozyten (19) durch hypertone Lösungen resultiert eine Verbesserung der Mikrozirkulation aufgrund der verminderten Gesamtviskosität des Blutes. Die verbesserten rheologischen Eigenschaften des Blutes nach Infusion hypertoner Lösungen führen zu einer gesteigerten Gewebeperfusion: die AVD_{O_2}-Zunahme und die pCO_2-Abnahme sind geringer als nach isotoner Infusionslösung und es werden vermehrt saure Metabolite in den Kreislauf eingebracht (78), erkenntlich am Abfall des pH. BERGENTZ und BRIEF (10) sprechen daher von einer "hidden acidosis".

Der Abfall der im Schock erhöhten Kaliumkonzentration ist nach Infusion hypertoner Lösungen (besonders nach 18 ml/kg) in allen drei Gruppen stärker ausgeprägt als nach Infusion isotoner NaCl-Lösung. Er kann jedoch von einem ausschließlichem Verdünnungseffekt, wie er nach Infusion hypertoner Lösung in erhöhtem Maße auftritt, nicht sicher unterschieden werden. Dagegen läßt die relative Zunahme bzw. geringere Abnahme trotz Hämodilution nach Infusion von 7,5 ml/kg hypertoner Lösung auf eine verstärkte Ausspülung von Kalium aus dem Gewebe schließen. Ein vorübergehender Konzentrationsanstieg im Schock bereits erhöhter saurer Metaboli-

te, Elektrolyte oder Enzyme nach Infusion darf nicht unbedingt als Verschlechterung des Zustandsbildes angesehen werden, sondern als Verbesserung der Mikrozirkulation und damit der Gewebeperfusion. Die absolute Höhe der Konzentration nach Infusion, wie die Abb. 6 für die LDH-Aktivität zeigt, gibt jedoch Aufschluß über das Ausmaß der eingetretenen Zellschädigung. Läßt sich das "wash-out-Phänomen" nicht auslösen, so spricht das zunächst für eine geringere Zellschädigung. Ein Zustand persistierender Kapillarminderdurchblutung und somit herabgesetzter Gewebeperfusion kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Die Überlebensraten konnten nach Infusion hypertoner Lösungen gegenüber isotoner Infusionslösung nicht gesteigert werden. Lediglich die Überlebenszeiten waren nach Infusion von 18 ml/kg hypertoner Lösung auf etwa das Doppelte verlängert.

Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse von BÜCHERL (23) mit der Einschränkung, daß er 1,8 %iges NaCl verwendete.

Nicht unmittelbar vergleichbar sind die Ergebnisse von BROOKS et al. (22) und BERGENTZ et al. (9), die gleichzeitig mit einsetzendem Blutentzug hypertone Lösung zu infundieren begannen. Ähnliches gilt für die Befunde von BAUE et al. (7), die schon nach 30 Minuten bei einem arteriellen Mitteldruck von 30 mm Hg hypertone Lösung infundierten, im Gegensatz zu den vorliegenden Versuchen, in denen die Infusion erst nach dreistündiger Hypotonie von 40 mm Hg und Reinfusion des Reservoirblutes erfolgte.

An Ratten dagegen wurden übereinstimmend von REINERT (94), MESSMER (74) und MONAFO et al. (80) signifikante Steigerungen der Überlebensraten erzielt, wobei jedoch nicht die Anwesenheit von Na^+-Ionen, sondern ausschließlich die Hypertonizität der Lösung das wirksame Prinzip darstellen soll (75).

Hypertonen Lösungen dürfte somit bei Hunden im hämorrhagischen Schock bei frühzeitiger Zufuhr eine die Irreversibilität verhindernde Wirkung zukommen. Welcher Schritt in der Entwicklung der deletären Mucosanekrose durch hypertone Lösungen

verhindert wird, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. Späte Applikation hypertoner Lösung in der gewählten Dosierung, wie sie in den vorliegenden Versuchen vorgenommen wurde, vermag jedoch die Irreversibilität weder zu verhindern noch aufzuheben.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die vorliegenden Versuche hatten die Prüfung des Verhaltens von Hunden im hämorrhagischen Schock und die therapeutische Wirksamkeit hypertoner Infusionslösungen zum Ziel. Zu diesem Zweck wurden 60 narkotisierte Tiere in Einzelversuchen einer hypovolämischen Hypotonie von 40 mm Hg über drei Stunden mit anschließender Reinfusion des Reservoirblutes unterzogen. Zum Vergleich kamen isotone NaCl-Lösung und hypertone Kristalloidlösungen mit einer Osmolarität von 1200 mosm/l. An den untersuchten Kreislaufgrößen, dem Säure-Basen-Haushalt, den Elektrolyten und den Enzymen lassen sich die wichtigen Kriterien für den Verlauf des hämorrhagischen Schocks und die therapeutische Beeinflußbarkeit durch hypertone Kristalloidlösungen beurteilen.

2. Die Einteilung nach dem uptake (= Menge des während der Hypotonie spontan in den Organismus zurückgeflossenen Blutes in ml/kg) läßt das völlig unterschiedliche Verhalten des einzelnen Tieres im hämorrhagischen Schock erkennen. Trotz gleichen Versuchsablaufes sterben in Gruppe I bei einem uptake von im Mittel 4,8 ml/kg 26 %, in Gruppe II bei einem uptake von im Mittel 11,4 ml/kg 55 % und in Gruppe III bei einem uptake von im Mittel 21,6 ml/kg 100 % der Tiere.

3. Zwischen der LDH-Aktivität, der Kaliumkonzentration, dem pH und der Überlebensrate besteht eine nahezu lineare Korrelation. Wird aus diesen drei Parametern der Quotient $\frac{LDH \cdot K^+}{pH}$ gebildet, ergibt sich eine Mortalitätsrate von 25 % etwa bei der Größe 250, 50 % etwa bei 500 und 100 % etwa bei 1000. Der Quotient ist Ausdruck für die Schwere der hypoxischen Zellschädigung und Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit des Überlebens.

4. Hypertone Lösungen nach längerer hypovolämischer Hypotonie verabreicht, führen trotz Verbesserung der Gewebeperfusion nicht zu einer Steigerung der Überlebensrate, obgleich die Überlebenszeit teilweise verdoppelt werden kann. Bei gleichzeitig mit Blutentzug einsetzender Infusion hypertoner Lösung kann die Irreversibi-

lität des hämorrhagischen Schocks verhindert werden. Befindet sich das Schockgeschehen jedoch in fortgeschrittenen Stadien, kann die Irreversibilität durch Infusion hypertoner Lösung weder verhindert noch aufgehoben werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABEL, F. L., J. A. WALDHAUSEN, and E. E. SELKURT
Splanchnic blood flow in the monkey during hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol., 208, 265, (1965)

2. ALLEN, T. H., R. A. WALZER, K. GREGERSEN, and M. I. GREGERSEN
Blood volume, bleeding volume, and tolerance to hemorrhage in the splenectomized dog.
Amer. J. Physiol., 196, 176, (1959)

3. ANAS, P., W. A. NEELY and J. D. HARDY
Interstitial fluid pressure changes in endotoxin shock.
Surgery, 63, 938, (1968)

4. ANDERSEN, M. N., BORDER, J. R., and C. V. MOURITZEN
Acidosis, catecholamines, and cardiovascular dynamics: When does acidosis require correction?
Ann. Surg., 166, 344, (1967)

5. ARIMOTO, F., H. NECHELES, S. O. LEVINSON, and M. JANOTA
Hemorrhagic shock: A method for its production and a formula for prognosis.
Amer. J. Physiol., 143, 198, (1945)

6. BASHOUR, A., and R. McCLELLAND
Splanchnic circulation in shock.
Gastroenterology, 52, 461, (1967)

7. BAUE, A. E., E. T. TRAGUS, and W. M. PARKINS
A comparison of isotonic and hypertonic solutions and blood on blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock.
J. Trauma, 7, 743, (1967)

8. BAUE, A. E., E. T. TRAGUS, and W. M. PARKINS
Effects of sodium chloride and bicarbonate in shock with metabolic acidosis.
Amer. J. Physiol., 212, 54, (1967)

9. BERGENTZ, S.-E., and D. K. BRIEF
The effect of pH and osmolality on the production of canine hemorrhagic shock.
Surgery, 58, 412, (1965)

10. BERGENTZ, S.-E., A. CARLSTEN, L.-E. GELIN, and J. KREPS
"Hidden acidosis" in experimental shock.
Ann. Surg., 169, 227, (1969)

11. BERGENTZ, S.-E. Intestinale Faktoren im Schock: Koagulationsveränderungen.
Langenb. Arch. Klin. Chir., 319, 926,(1967)

12. BERMAN, I. R., R. V. MOSELEY, P. B. LAMBORN, and H. K. SLEEMAN
Thoracic duct lymph in shock: Gas exchange, acid base balance and lysosomal enzymes in hemorrhagic and endotoxin shock.
Ann. Surg., 169, 202, (1969)

13. BORDER, J. R. Advances and newer concepts in the management of shock.
Surgery annual. 1, 79, (1969)

14. BOUNOUS, G., L. G. HAMPSON, and F. N. GURD
Regional blood flow and oxygen consumption in experimental hemorrhagic shock.
Arch. Surg., 87, 170, (1963)

15. BOUNOUS, G., N. G. SUTHERLAND, A. H. McARDLE, and F. N. GURD
The prophylactic use of an "elemental" diet in experimental hemorrhagic shock and intestinal ischemia.
Ann. Surg., 166, 312, (1967)

16. BOUNOUS, G., R. A. BROWN, D. S. MULDER, L. G. HAMPSON, and F. N. GURD
Abolition of "tryptic enteritis" in the shocked dog.
Arch. Surg., 91, 371, (1965)

17. BOUNOUS, G., R. F. P. CRONIN, and F. N. GURD
Dietary prevention of experimental shock lesions.
Arch. Surg., 94, 46, (1967)

18. BRAASCH, D. Mikrozirkulationsstörungen der Darmmucosa.
Langenb. Arch. Klin. Chir., 319, 936, (1967)

19. BRAASCH, D. Erythrocytenflexibilität und Kreislaufreaktion nach Infusion von NaCl-Lösung, freien Fettsäuren und Schlangengift.
Zschr. Kreislaufforschung, 55, 428, (1966)

20. BRODER, G., and M. H. WEIL
Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients.
Science, 143, 1457, (1964)

21. BROHULT, J., and J. GILLQUIST
Serum enzyme levels as a measure of liver reaction after hypovolaemic shock and operation in man.
Acta Chir. Scand., 134, 353, (1968)

22. BROOKS, D. K., W. G. WILLIAMS, R. W. MANLEY, and P. WHITEMAN
Osmolar and electrolyte changes in hemorrhagic shock. Hypertonic solutions in the prevention of tissue damage.
The Lancet, I, 521, (1963)

23. BÜCHERL, E. S. Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese und Therapie verschiedener Schockformen.
Berl. Med., 15, 695, (1964)

24. CAIN, S. M. Effect of pCO_2 on the relation of lactate and excess lactate to O_2-deficit.
Amer. J. Physiol., 214, 1322, (1968)

25. CHALMERS, J. P., P. I. KORNER, and S. W. WHITE
The effects of hemorrhage in the unanaesthetized rabbit.
J. Physiol., 189, 367, (1967)

26. CHIEN, S., C. CHANG, R. J. DELLENBACK, S. USAMI, and M. I. GREGERSEN
Hemodynamic changes in endotoxin shock.
Amer. J. Physiol., 210, 1401, (1966)

27. COOK, W. A., and W. R. WEBB
Pulmonary changes in hemorrhagic shock.
Surgery, 64, 85, (1968)

28. CROWELL, J. W., and E. E. SMITH
Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol., 206, 313, (1964)

29. CROWELL, J. W., S. H. BOUNDS, and W. W. JOHNSON
Effect of varying the hematocrit ratio on the susceptibility to hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol., 192, 171, (1958)

30. CRYSTAL, R. G., and A. E. BAUE
Influence of hemorrhagic hypotension on measurements of the extracellular fluid volume.
Surg. Gynec. Obstet., 129, 576, (1969)

31. DELANEY, J. P. Quantitation of blood flow through the arterio-venous anastomoses in the intestines.
Surg. Forum, 17, 333, (1966)

32. DILLON, J., L. J. LYNCH, R. MYERS, and H. R. BUTCHER
The treatment of hemorrhagic shock.
Surg. Gynec. Obstet., 122, 967, (1966)

33. DJOJOSUGITO, A. M., B. FOLKOW, and A. G. B. KOVACH
The mechanisms behind the rapid blood volume restoration after hemorrhage in birds.
Acta physiol. scand., 74, 114, (1968)

34. EDEL, H. H., H. J. GURLAND und E. RENNER
Die Schockniere. Pathogenese, Klinik und Therapie.
Der Internist, 3, 531, (1962)

35. EHRLICH, F. E., S. G. KRAMER, and E. WATKINS
An experimental shock model simulating clinical hemorrhagic shock.
Surg. Gynec. Obstet., 129, 1173, (1969)

36. ENERSON, D. N. Cellular swelling: I. Hpothermia, graded hypoxia and the osmotic effects of low molecular weight dextran on isolated tissues.
Ann. Surg., 163, 169, (1966)

37. FELL, C. Plasma loss in irreversible hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol., 211, 885, (1966)

38. FINE, J. Shock and peripheral circulatory insufficiency.
In Hamilton, W. F., and Dow. P., eds. Handbook of Physiology: Circulation, Baltimore, Williams & Wilkins, 3, 2037, (1965)

39. FINE, J., and A. M. SELIGMAN
Traumatic shock: IV. A Study of the problem of the "lost plasma" in hemorrhagic shock by the use of radioactive plasma protein.
J. Clin. Invest., 22, 285, (1943)

40. FIORICA, V., P. F. IAMPIETRO, M. J. BURR, and R. MOSES
Influence of blood pH on adrenomedullary response to hemorrhage.
Amer. J. Physiol., 217, 1211, (1969)

41. FROHLICH, E. D. Prolonged local and systemic hemodynamic effects of hyperosmotic solutions.
Arch. int. Pharmacodyn., 161, 154, (1966)

42. GLASSER, O., and I. H. PAGE
Experimental hemorrhagic shock. A study of its production and treatment.
Amer. J. Physiol., 154, 297, (1948)

43. GREEN, H. D., and J. H. KEPCHAR
Control of peripheral resistance in major systemic vascular beds.
Physiol. Rev., 39, 617, (1959)

44. GUYTON, A. C., and TH. G. COLEMAN
Regulation of interstitial fluid volume and pressure.
Ann. N. Y. Acad. Scien., 150, 537, (1968)

45. GUYTON, A. C.
A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules.
Circ. Res., 12, 399, (1963)

46. HAGBERG, ST., H. HALJAMÄE, and H. RÖCKERT
Shock reactions in skeletal muscle.
II. Intracellular potassium of skeletal muscle before and after induced haemorrhagic shock.
Acta Chir. Scand., 133, 265, (1967)

47. HALJAMÄE, H.
Evidence for the existence of "hidden" cellular electrolyte responses to shock.
Europ. Surg. Res., 2, 111, (1970)

48. HALMAGYI, D. F. J., M. H. IRVING, and D. J. GILLETT
Course of posthemorrhagic hypotension after celiac ganglionectomy with and without adrenal denervation.
Ann. Surg., 166, 222, (1967)

49. HALMAGYI, D. F. J., D. J. GILLETT, and M. H. IRVING
Partial and "complete" adrenergic blockade in posthemorrhagic shock.
J. Appl. Physiol., 22, 487, (1967)

50. HAUGE, A.
Ventilation hypoxia and pulmonary vascular resistenace effects of changes in plasma potassium concentration.
Acta physiol. scand., 75, 240, (1969)

51. HOLPER, K.
Langfristiges Überleben akuter extremer Hämodilution.
Inaug. Diss., München 1969

52. HOPKINS, R. W., I. PENN, and F. A. SIMEONE
Studies of thoracic duct lymph and blood plasma in oligemic hypotension.
J. A. M. A., 187, 122, (1964)

53. HOPKINSON, B. R., J. R. BORDER, W. C. HEYDEN, and W. G.SCHENK
Interstitial fluid pressure changes during hemorrhage and blood replacement with and without hypotension.
Surgery, 64, 68, (1968)

54. KAIHARA, S., R. B. RUTHERFORD, E. P. SCHWENTKER, and H. N. WAGNER
Distribution of cardiac output in experimental hemorrhagic shock in dogs.
J. Appl. Physiol., 27, 218, (1969)

55. KIM, S. I., J. M. DESAI, and W. C. SHOEMAKER
Part II. Sequential respiratory changes in an experimental hemorrhagic shock preparation designed to simulate clinical shock.
Ann. Surg., 170, 166, (1969)

56. KIM, S. I., and W. C. SHOEMAKER
Comparison of cardiorespiratory changes in surviving and nonsurviving shock dogs.
Arch. Surg., 100, 275, (1970)

56a. KIRSCH, K., W. RAFFLENBEUL und H. J. MERKER
Untersuchungen zur Ursache des negativen interstitiellen Gewebsdruckes (GUYTON-Kapsel).
Pflügers Arch., Europ. J. Physiol., 319, R 35 (1970)

57. KNISELY, M., F. HARDING, and H. DEBACKER
Hepatic shincters.
Science, 125, 1023, (1957)

58. KRAMER, K. Das akute Nierenversagen im Schock.
In: K. D. BOCK, Schock, Pathogenese und Therapie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1962

59. KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Stuttgart, Georg Thieme Verl., 1970

60. LADEGAARD-PEDERSEN, H. J.
Measurement of the interstitial pressure in subcutaneous tissue in dogs.
Circ. Res., 26, 765, (1970)

61. LAMSON, P. D., and DE TURK, W. E.
Studies on shock induced by hemorrhage.
XI. A method for the accurate control of blood pressure.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 83, 250, (1945)

62. LANGE, TH. Die pharmakologische Beeinflussung der Mesenterialdurchblutung.
Inaug. Diss., München 1969

63. LASSER, R. P., M. R. SCHOENFELD, D. F. ALLEN, and CH. FRIEDBERG
Reflex circulatory effects elicited by hypertonic and hypotonic solutions injected into femoral and brachial arteries of dogs.
Circ. Res., 8, 913, (1960)

64. LE VEEN, H. H., B. SCHATMAN, and G. FALK
The consequence of repeated infusions of potassium in acute compensated hypovolemia.
Surgery, 47, 364, (1960)

65. LEVOWITZ, B. S., N. KAMIL, H. GOLDSON, A. RASHKIN, and J. LA GUERRE
Vascular responses to potassium ion.
Surg. Gynec. Obstet., 129, 979, (1969)

66. LILLEHEI, R. C., J. K. LONGERBEAM und J. C. ROSENBERG
Das Wesen des irreversiblen Schocks: Seine Beziehungen zu Veränderungen im Bereich des Darmes.
In: K. D. BOCK, Schock, Pathogenese und Therapie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1962

67. LILLEHEI, R. C., J. K. LONGERBEAM, J. H. BLOCH, and W. C. MANAX
The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations.
Ann. Surg., 160, 682, (1964)

68. LILLEHEI, R. C., J. K. LONGERBEAM, J. H. BLOCH, and W. G. MANAX
In: S. G. HERSHEY: Shock, p. 139.
Boston, Little, Brown & Comp. 1964

69. LILLEHEI, R. C., and L. MAC LEAN
The intestinal factor in irreversible endotoxin shock.
Ann. Surg., 148, 513, (1958)

70. MALL, F. P.
Der Einfluß des Systems der Vena portae auf die Vertheilung des Blutes.
Arch. Anat. Physiol., 409, 1892

71. MAXWELL, and KLEEMAN (eds.), Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism.
McGraw-Hill, New York, 1962

72. MAYERSON, H. S. The physiologic importance of lymph.
In Hamilton, W. F., and Dow, P., eds.: Handbook of Physiology: Circulation.
Baltimore, Williams & Wilkins, 2, 1035, (1963)

73. MERRILL, J. M., J. LEMLEY-STONE, and G. R. MENEELY
Effect of acute anoxia on the glutamic oxalacetic transaminase content of the myocardium of the rat.
Amer. J. Physiol., 190, 522, (1957)

74. MESSMER, K.
Die Wirkung hypertoner Lösungen bei Ratten im irreversiblen Schock.
Der Anaesthesist, 17, 295, (1968)

75. MESSMER, K. Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf. Langenb. Arch. Klin. Chir., 319, 890, (1967)

76. MESSMER, K. und J. SEIFERT
Fehler bei der Blutvolumenbestimmung im Schock.
In: Schock - Stoffwechsel und Therapie
Hrsgb.: W. E. Zimmermann und J. Staib
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1970

77. MESSMER, K. Special aspects of liver circulation.
In: Möglichkeiten des Leberersatzes
Hrsg.: O. Boeckl, E. Hell und H. Steiner
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1970

78. MESSMER, K., G. MOKRY und F. JESCH
The protective effect of hypertonic solutions in shock.
Brit. J. Surg., 56, 626, (1969)

79. MESSMER, K. Die Wirkung hyperosmolarer Lösungen auf die Intestinaldurchblutung und ihre klinische Bedeutung.
Habilitationsschrift, München 1968

80. MONAFO, W. W., TH. BLANKE, and F. DEITZ
Effectiveness of hypertonic saline solutions in the treatment of murine hemorrhagic shock.
Surg. Forum, 20, 42, (1969)

81. MOON, V. H. The pathology of secundary shock.
Amer. J. Path., 24, 235, (1948)

82. MOSS, G. S., H. J. PROCTOR, C. M. HERMAN, L. D. HOMER, and B. D. LITT
Hemorrhagic shock in the baboon.
I. Circulatory and metabolic effects of dilutional therapy: Preliminary report.
J. Trauma, 8, 837, (1968)

83. MÜLLER, W. ,and L. L. SMITH
Hepatic arterial and portal venous circulatory changes following acute hemorrhage in the dog.
Surg. Gynec. Obstet., 117, 753, (1963)

84. MUIRHEAD, E. E., R. W. LACKEY, C. A. BUNDE, and J. M. HILL
Transient hypotension following rapid intravenous injections of hypertonic solutions.
Amer. J. Physiol., 151, 516, (1947)

85. NASH, C. W., and C. HEATH
Vascular responses to catecholamines during respiratory changes in pH.
Amer. J. Physiol., 200, 755, (1961)

86. NEILL, S. A., W. D. GAISFORD, and G. D. ZUIDEMA
A comparativ anatomic study of the hepatic veins in the dog, monkey, and human.
Surg. Gynec. Obstet., 116, 451, (1963)

87. NEUTZE, J. M., F. WYLER, and A. M. RUDOLPH
Changes in distribution of cardiac output after hemorrhage in rabbits.
Amer. J. Physiol., 215, 857, (1968)

88. NICKERSON, M. and J. T. GOURZIS
Blockade of sympathetic vasoconstriction in the treatment of shock.
J. Trauma, 2, 399, (1962)

89. OVERBECK, H. W., and G. J. GREGA
Response of the limb vascular bed in man to intrabrachial arterial infusions of hypertonic dextrose or hypertonic sodium chloride solutions.
Circ. Res., 26, 717, (1970)

90. PETERS, R. M., and N. A. WOMACK
Hemodynamics of gastric secretion.
Ann. Surg., 148, 537, (1958)

91. RAYNER, R., L. D. MAC LEAN, and E. GRIM
Intestinal tissue capillary flow in shock due to endotoxin.
Circ. Res., 8, 1212, (1960)

92. READ, R. C., J. A. JOHNSON, J. A. VICK, and M. W. MEYER
Vascular effects of hypertonic solutions.
Circ. Res., 8, 538, (1960)

93. REIN, H. und M. SCHNEIDER
Einführung in die Physiologie des Menschen.
Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1966

94. REINERT, M. Die Wirkung hypertonischer Kochsalzlösung im irreversiblen hämorrhagischen Schock der Ratte.
Zschr. Kreislaufforschg., 55, 134, (1966)

95. RICHARDSON, J. A.: In L. C. MILLS, and J. H. MOYER, Shock and hypotension, p. 340.
New York and London, Grune & Stratton 1965

96. ROTH, E., L. C. LAX und J. V. MALONEY
Veränderungen der extracellulären Flüssigkeit und des Blutvolumens im hämorrhagischen Schock.
Zschr. ges. exp. Med., 147, 346, (1968)

97. ROTHE, C. F., J. R. LOVE, T. BREITWEISER, T. A. LESH, and R. E. COLEMAN
Oxygen deficit in hemorrhagic shock in dogs.
Amer. J. Physiol., 214, 436, (1968)

98. ROY, C. S.
The physiology and pathology of the spleen.
J. Physiol., London, 3, 203, (1881)

99. SAPIRSTEIN, L. A., E. H. SAPIRSTEIN, and A. BREDEMEYER
Effect of hemorrhage on the cardiac output and its distribution in the rat.
Circ. Res., 8, 135, (1960)

100. SCHLUETER, T. M., T. R. KELLY, and F. A. MOTLAGH
Simple methode for establishing hemorrhagic shock in dogs.
Arch. Surg., 90, 893, (1965)

101. SCHMIDT, H. D. und J. SCHMIER
Normotoner hämorrhagischer Schock.
Ein kliniknahes Schockmodell.
Pflüg. Arch., 298, 336, (1968)

102. SELKURT, E. E., and C. F. ROTHE
Critical analysis of experimental hemorrhagic shock models.
Fed. Proc., 20, 30, (1960)

103. SELKURT, E. E., and G. A. BRECHER
Splanchnic hemodynamics and oxygen utilisation during hemorrhagic shock in the dog.
Circ. Res., 4, 693, (1956)

104. SHIRES, T.
The role of sodium-containing solutions in the treatment of oligemic shock.
Surg. Clin. North. Amer., 45, 365, (1964)

105. SHIZGAL, H. M., G. A. LOPEZ, and J. R. GUTELIUS
Extracellular fluid volume changes following hemorrhagic shock.
Surg. Forum, 18, 35, (1967)

106. SHUBIN, H., and M. H. WEIL
Acute elevation of serum transaminase and lactic dehydrogenase during circulatory shock.
Amer. J. Cardiol., 11, 327, (1963)

107. SIGGAARD-ANDERSEN, O., and K. ENGEL
A new acid-base nomogramm.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 12, 177,(1960)

108. SIMEONE, F. A. Critical analysis of the models for the study of experimental shock.
Fed. Proc., 20, 193, (1960)

109. SJOSTRAND, T. Volume and distribution of blood and their significance in regulating circulation.
Physiol. Rev., 33, 202, (1953)

110. SMITH, L. L., and U. P. VERAGUT
The liver and shock: Initiating and perpetuating factors.
Progr. Surg., 4, 55, (1964)

111. SMITH, L. L., C. D. REEVES, and D. B. HINSHAW
In L. C. MILLS, and J. H. MOYER, Shock and hypotension, p. 373. New York and London, Grune & Stratton 1965

112. SWAN, H., J. BLAVIER, TH. MARCHIORO, D. JENKINS, and V. MONTGOMERY
Experimental hemorrhage. Prediction of mortality following acute measured hemorrhage in the dog.
Arch. Surg., 79, 22/176, (1959)

113. TEXTER, E. C., H. C. LAURETA, E. D. FROHLICH, and C. C. CHOU
Effects of major cations on gastric and mesenteric vascular resistences.
Amer. J. Physiol., 212, 569, (1967)

114. TRIER, J. S., and C. E. RUBIN
Electron microscopy of the small intestine: A review.
Gastroenterology, 49, 574, (1965)

115. VESELL, E. S., M. P. FELDMAN, and E. D. FRANK
Plasma lactic dehydrogenase activity in experimental hemorrhagic shock.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 101, 644, (1959)

116. WADDELL, R., and H. B. SHUMACKER
Vascular pressure changes during hemorrhage and transfusion.
Surgery, 65, 617, (1969)

117. WALCOTT, W. W. Blood volume in experimental hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol., 143, 247, (1945)

118. WALCOTT, W. W., and I. J. DEYRUP
Mechanism of hypotension following intravenous injections of strongly hypertonic solutions.
Amer. J. Physiol., 160, 15, (1950)

119. WALKER, W. F., M. S. ZILELI, F. W. REUTER, W. C. SHOEMAKER, D. FRIEND, and F. D. MOORE
Adrenal medullary secretion in hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol., 197, 773, (1959)

120. WEIL, M. H., and A. A. AFIFI
Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock).
Circulation, XLI, 989, (1970)

121. WHITE, F. N., G. ROSS, L. BARAJAS, and E. JACOBSON
Hemodynamics of endotoxin shock in the rat and the effects of Phenoxybenzamine.
Proc. Soc. Exptl. Biol., (N.Y.), 122, 1025, (1966)

122. WIGHAM, H., and M. H. WEIL
A model for the study of hemorrhagic shock in the rat: Development of the method.
J. Appl. Physiol., 21, 1860, (1966)

123. WIGGERS, C. J., and J. M. WERLE
Exploration of a method for standardizing hemorrhagic shock.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 49, 604, (1942)

124. WIGGERS, C. J. Physiology of shock.
New York, Commonwealth Fund 1950

125. WIGGERS, H. C., and R. C. INGRAHAM
Hemorrhagic shock: Definition and criteria for its diagnosis.
J. Clin. Invest., 25, 30, (1946)

126. WILLWERTH, B. M., F. A. CRAWFORD, W. G. YOUG, and W. C. SEALY
The role of functional demand on the development of pulmonary lesions during hemorrhagic shock.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 54, 658, (1967)

127. ZWEIFACH, B. W. Aspects of comparative physiology of laboratory animals relative to the problem of experimental shock.
Fed. Proc., 20, 18, (1960)

Herrn Prof. Dr. W. Brendel danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes in seinem Institut, für ständige Unterstützung und zahlreiche Hinweise im Verlaufe der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. K. Meßmer, der mich in die experimentelle Arbeit einführte und den Fortgang der Versuche und ihre Auswertung mit stets wertvoller Kritik und Anregung förderte.

Für die technische Unterstützung bei der Durchführung der Versuche danke ich den medizinisch-technischen Assistentinnen Fräulein R. Pfeiffer und Fräulein E. Plhak.

LEBENSLAUF

Am 21. 9. 1940 wurde ich als Sohn des Werkmeisters Franz Jesch und seiner Ehefrau Amalie, geb. Rössler, in Michelsdorf/CSR geboren. Nach der Vertreibung im Mai 1945 besuchte ich von 1946 bis 1954 die Volksschule in Straßkirchen bei Passau. Anschließend erlernte ich in der Zahnradfabrik Passau das Maschinenschlosserhandwerk, legte die Gesellenprüfung ab und arbeitete bis 1959 als Monteur in der Produktion.

Meinen Wehrdienst leistete ich von 1959 bis 1960 ab.

Im Herbst 1960 trat ich in das Humanistische Gymnasium Wolfratshausen-Waldram ein, an dem ich im Juni 1965 das Abitur ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1965/66 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich nach dem Sommersemester 1966 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1967/68 die ärztliche Vorprüfung bestand.
Das klinische Studium erfolgte ebenfalls an der Universität München. Während dieser Zeit famulierte ich am Schwabinger Krankenhaus und an der Chirurgischen Universitätsklinik in München.

Seit August 1969 bin ich mit Frau Ingrid, geb. Stiepani, verheiratet. Aus dieser Ehe ging ein Kind hervor.
Die ärztliche Prüfung beabsichtige ich nach dem Wintersemester 1970/71 abzulegen.